

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE

Comprimés de lamivudine et de zidovudine

Comprimés, 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, par voie orale

Norme Apotex

Agent antirétroviral

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
27 avril 2012
Date de révision :
19 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271249

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2023-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	[suppression] 2023-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes Âgées	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5. SURDOSAGE	6
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8. EFFETS INDÉSIRABLES	15

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	15
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	17
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	17
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament	21
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1	Mode d'action	28
10.3	Pharmacocinétique.....	28
11.	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	36
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		37
13.	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
14.	ESSAIS CLINIQUES.....	38
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	38
15.	MICROBIOLOGIE	40
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
17.	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	53
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (lamivudine et zidovudine), en association avec d'autres antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de lamivudine et zidovudine n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 12 ans. APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, car il est impossible de réduire la dose en fonction du poids de l'enfant. (Voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune donnée spécifique n'est disponible. Toutefois, des soins particuliers sont conseillés dans ce groupe d'âge en raison de changements associés à l'âge, comme la diminution de la fonction rénale et l'altération des paramètres hématologiques.

2. CONTRE-INDICATIONS

- APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (lamivudine et zidovudine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative à l'un des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consultez la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- En raison de l'ingrédient actif de la zidovudine, APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est contre-indiqué chez les patients dont le nombre de neutrophiles est anormalement faible (< 0,75 x 10⁹/L) ou dont le taux d'hémoglobine est anormalement faible (< 7,5 g/dL ou 4,65 mmol/L).

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**
On a signalé des cas, dont certains ont été mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques, en monothérapie ou en association, y compris les comprimés de lamivudine et de zidovudine et d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et l'exposition prolongée aux nucléosides peuvent être des facteurs de risque. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients pour lesquels on ne connaissait aucun facteur de risque. Le traitement par comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une

acidose lactique accompagnée ou non d'hépatite (qui peuvent comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

]

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**

Il est recommandé que tous les patients infectés par le VIH soient soumis à un test de dépistage de la présence chronique du virus de l'hépatite B (VHB) avant d'instaurer un traitement antirétroviral. Les comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ne sont pas indiqués pour le traitement de l'infection chronique par le VHB, et l'innocuité et l'efficacité des comprimés de lamivudine et de zidovudine n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Des exacerbations de l'hépatite B ont été signalées chez des patients après l'arrêt du traitement antirétroviral. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB doivent être surveillés de près par des examens cliniques et des analyses de laboratoire pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

- **Pancréatite chez les enfants**

Les comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doivent être utilisés avec prudence chez les enfants ayant déjà été exposés à des antirétroviraux nucléosidiques, ayant des antécédents de pancréatite ou présentant d'autres facteurs de risque importants de pancréatite. Le traitement par comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques de pancréatite ou d'anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE peut être administré avec ou sans aliments.

Comme APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est un comprimé à dose fixe, il ne doit pas être prescrit aux patients nécessitant des ajustements posologiques, comme les enfants pesant moins de 40 kg atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes et adolescents (> 12 ans) pesant au moins 30 kg

La dose orale recommandée d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE pour les adultes et les adolescents pesant au moins 30 kg est d'un comprimé (contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine) deux fois par jour.

Ajustement posologique

Il est recommandé d'administrer des doses distinctes de lamivudine et de zidovudine aux patients pédiatriques pesant moins de 30 kg ou aux patients nécessitant des ajustements

posologiques en raison d'effets indésirables. Voir les renseignements thérapeutiques complets (comprimés de lamivudine) et comprimés de zidovudine pour les ajustements posologiques.

Gériatrie

Aucune donnée spécifique n'est disponible. Toutefois, des soins particuliers sont conseillés dans ce groupe d'âge en raison de changements associés à l'âge, comme la diminution de la fonction rénale et l'altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance hépatique

Il est recommandé de ne pas utiliser APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, il est recommandé d'administrer lamivudine et zidovudine en comprimés séparés.

Insuffisance rénale

Il est recommandé de ne pas utiliser APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez les patients dont la fonction rénale est réduite (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min). Chez ces patients, il est recommandé d'administrer la lamivudine et la zidovudine en comprimés séparés. Les monographies de lamivudine et de zidovudine doivent être consultées pour les ajustements posologiques appropriés.

Patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL/min)

Les patients adultes présentant une clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL par minute recevant APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE peuvent présenter une exposition de 1,6 à 3,3 fois plus élevée à la lamivudine (ASC) que les patients présentant une clairance de la créatinine \geq 50 mL par minute. Dans les essais d'enregistrement d'origine sur la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine ont été associées à des taux plus élevés de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie), bien que les abandons en raison de la neutropénie ou de l'anémie se soient produits chez moins de 1 % des sujets. Les patients dont la clairance de la créatinine est maintenue entre 30 et 49 mL par minute et qui reçoivent APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler toute toxicité hématologique. Si une neutropénie ou une anémie se manifestent de nouveau ou s'aggravent, il est recommandé d'ajuster la dose de lamivudine, conformément aux renseignements thérapeutiques sur la lamivudine. Si l'ajustement posologique de la lamivudine est indiqué, il faut interrompre le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et utiliser les composants individuels pour établir le schéma thérapeutique.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous constatez cet oubli. Poursuivez ensuite votre traitement comme auparavant.

5. SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu pour APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet, l'administration de charbon activé pourrait aider à éliminer le médicament non absorbé. Étant donné qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire et dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si l'hémodialyse continue fournirait des bienfaits cliniques en cas de surdosage de lamivudine. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent avoir un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine, tandis que l'élimination de son métabolite primaire, la GZDV, est améliorée.

Aucun signe ni symptôme spécifique n'a été relevé à la suite d'une surdose aiguë de lamivudine ou de zidovudine, à part ceux mentionnés parmi les effets indésirables.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre régions

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine	crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose de type LF, hydroxypropyl méthylcellulose 2910 E5, lactose anhydre, polyéthylène glycol 8000, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale et biconvexe de 150 mg/300 mg d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, portant l'inscription « APO » sur un côté et les inscriptions « LA » et « ZI » séparées par une rainure sur l'autre côté, contient du solvate de méthanol de lamivudine équivalant à 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés (10 x 10).

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [l'encadré « Mises en garde et précautions importantes »](#) au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les patients doivent être avisés de l'utilisation concomitante de médicaments auto-administrés.

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est une association à dose fixe de lamivudine et de zidovudine. APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant de la lamivudine ou de la zidovudine, y compris les comprimés de lamivudine et la solution orale, la zidovudine le sirop et la perfusion intraveineuse, et les comprimés abacavir et lamivudine (sous forme de sulfate d'abacavir), lamivudine/ ténofovir disoproxil / doravirine en comprimés, lamivudine / dolutégravir en comprimés, ou lamivudine / abacavir/ dolutégravir en comprimés.

De même, APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant de l'emtricitabine, y compris éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, emtricitabine en capsules, emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, emtricitabine / rilpivirine / fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés et elvitégravir / cobicistat / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés, / emtricitabine / ténofovir alafénamide / bictégravir en comprimés, emtricitabine / ténofovir alafénamide en comprimés, emtricitabine / ténofovir alafénamide / elvitégravir / cobicistat en comprimés, emtricitabine / ténofovir alafénamide / rilpivirine en comprimés ou emtricitabine / ténofovir alafénamide / darunavir / cobicistat en comprimés.

Même pendant le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou tout autre agent antirétroviral, les patients pourraient contracter des infections opportunistes et subir d'autres complications de l'infection par le VIH. Par conséquent, ils doivent continuer à faire l'objet d'une surveillance étroite par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement des maladies associées au VIH.

Endocrinologie et métabolisme

- **Lipoatrophie**

Le traitement par la zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée. L'incidence et la gravité de la lipoatrophie sont liées à l'exposition cumulative. Cette perte de graisse, qui est plus évidente sur le visage, les membres et les fesses, peut être partiellement réversible et l'amélioration peut prendre plusieurs mois lors du passage à un traitement sans zidovudine.

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation régulière afin de déceler tout signe de lipoatrophie pendant le traitement par la zidovudine et d'autres produits contenant de la zidovudine, et dans la mesure du possible, le traitement doit être remplacé par un autre schéma s'il y a des soupçons de lipoatrophie.

- **Lipides sériques et glycémie**

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral.

La maîtrise de la maladie et les changements apportés au mode de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit être envisagé. La dyslipidémie et les hausses de la glycémie doivent être traitées si l'état clinique le justifie.

Hématologique

De très rares cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés lors du traitement par la lamivudine ou la zidovudine. L'arrêt du traitement par la lamivudine et/ou la zidovudine a entraîné la normalisation des paramètres hématologiques chez les patients chez qui on soupçonne une érythroblastopénie induite par la lamivudine ou la zidovudine.

On peut s'attendre à ce que l'anémie, la neutropénie et la leucopénie (habituellement secondaires à la neutropénie) se produisent chez les patients recevant de la zidovudine. Ces effets sont survenus plus fréquemment à des doses plus élevées de zidovudine (1 200 à 1 500 mg/jour), chez des patients atteints d'une infection au VIH au stade avancé et chez ceux qui avaient une réserve médullaire médiocre avant le traitement (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les paramètres hématologiques doivent donc être étroitement surveillés (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) chez les patients recevant APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Ces effets hématologiques ne sont généralement pas observés avant quatre à six semaines de traitement. Chez les patients atteints d'une infection au VIH symptomatique avancée, il est généralement recommandé d'effectuer des analyses de sang au moins toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et au moins une fois par mois par la suite. Chez les patients présentant une infection au VIH précoce, les effets indésirables hématologiques sont peu fréquents. Selon l'état général du patient, les analyses de sang peuvent être effectuées moins souvent, par exemple tous les 1 à 3 mois.

- **Myélosuppression**

Apo-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une atteinte médullaire démontrée par un nombre de granulocytes < 1 000 cellules/mm³ ou un taux d'hémoglobine < 9,5 g/dL. Chez les patients atteints d'une maladie symptomatique avancée, l'anémie et la granulocytopenie étaient les effets indésirables les plus significatifs observés (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On a signalé des cas de pancytopenie associée à l'utilisation de la zidovudine, qui était réversible dans la plupart des cas après l'arrêt du traitement.

De plus, un ajustement posologique de la zidovudine peut être nécessaire si une anémie grave ou une myélosuppression survient pendant le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, ou chez les patients présentant une atteinte médullaire préexistante, par exemple un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl (5,9 mmol/L) ou un nombre de neutrophiles inférieur à 1,0 x 10⁹/l. Étant donné que l'ajustement posologique d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE n'est pas possible, des préparations distinctes de zidovudine et de lamivudine doivent être utilisées (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

- **Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose**

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, en

monothérapie ou en association, y compris la lamivudine et la zidovudine. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

L'acidose lactique peut se manifester par les signes cliniques suivants : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexpliquée, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

On doit user de prudence pendant l'administration d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique accompagnée ou non d'hépatite (qui peuvent comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, une association à dose fixe, n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car une réduction de la dose quotidienne de zidovudine peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des cas de pancréatite sont rares chez les patients traités par la lamivudine et la zidovudine. Toutefois, il n'a pas été clairement établi si ces cas sont attribuables au traitement médicamenteux ou à l'infection au VIH sous-jacente. Il faut envisager une pancréatite si un patient présente des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou une élévation des marqueurs biochimiques. L'utilisation d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être interrompue jusqu'à ce que le diagnostic de pancréatite ait été écarté.

L'administration concomitante de zidovudine avec d'autres médicaments métabolisés par glucuronidation doit être évitée, car la toxicité de l'un ou l'autre des médicaments peut être potentialisée (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- **Patients atteints d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B**

D'après les données recueillies lors des études cliniques et depuis la mise en marché de la lamivudine, il peut arriver que certains patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentent des signes cliniques ou biologiques d'hépatite récurrente à l'arrêt du traitement par la lamivudine; cette situation pourrait avoir des conséquences plus graves chez les patients souffrant d'une hépatopathie décompensée. Quand on arrête le traitement par APO-LAMIVUDINE chez un patient infecté à la fois par le VIH et le VHB, on doit envisager d'assurer une surveillance périodique de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB.

- **Patients atteints d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite C**

Une exacerbation de l'anémie due à la ribavirine a été signalée lorsque la zidovudine fait partie du schéma thérapeutique utilisé pour traiter le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider.

Par conséquent, l'administration concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas conseillée et il faut envisager de remplacer la zidovudine par un autre agent chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi. Cela serait particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.

- **Utilisation avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine**

Des études in vitro ont montré que la ribavirine peut réduire la phosphorylation des analogues nucléosidiques de la pyrimidine, comme la lamivudine et la zidovudine. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH/VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été administrée en concomitance avec la lamivudine ou la zidovudine chez des patients co-infectés par le VIH/VHC, **une décompensation hépatique (parfois mortelle) a été observée chez des patients co-infectés par le VIH/VHC recevant un traitement antirétroviral d'association contre le VIH et l'interféron alfa avec ou sans ribavirine.** Les patients recevant de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine et APO-LAMIVUDINE-ZIDOVDINE doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute toxicité associée au traitement, en particulier la décompensation hépatique, la neutropénie et l'anémie. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVDINE doit être envisagé. On doit également envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par l'interféron alfa, la ribavirine ou les deux en cas d'aggravation des toxicités cliniques, y compris une décompensation hépatique (p. ex., Child Pugh > 6) (voir les renseignements thérapeutiques complets pour l'interféron et la ribavirine).

Systeme immunitaire

- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH et traités par une association d'antirétroviraux, y compris comprimés de lamivudine et de zidovudine. Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles [p. ex. *Mycobacterium avium-intracellulaire* (MAC), cytomégalovirus (CMV), *pneumonie à Pneumocystis jirovecii* (PCP) et tuberculose (TB)], pouvant commander une évaluation plus approfondie et la mise en route d'un traitement.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Graves, la polymyosite, l'hépatite auto-immune, et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur apparition est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

Appareil locomoteur

- **Myopathie**

Une myopathie et une myosite présentant des changements pathologiques semblables à ceux produits par l'infection au VIH ont été associées à une utilisation prolongée de la zidovudine et peuvent survenir avec le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Rénal

Il se peut que les patients présentant une atteinte de la fonction rénale soient exposés à un risque accru de toxicité par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE étant donné la diminution de la clairance rénale du médicament. Par conséquent, un ajustement posologique de la lamivudine et de la zidovudine peut être nécessaire. Il est recommandé de ne pas utiliser APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez les patients dont la fonction rénale est réduite (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation sécuritaire de comprimés de lamivudine et de zidovudine chez les femmes enceintes n'a pas été établie dans le cadre d'essais adéquats et bien contrôlés évaluant les anomalies congénitales. Par conséquent, l'administration d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Conformément aux données indiquant que le médicament traverse le placenta par diffusion passive, les concentrations de lamivudine dans le sérum des nourrissons à la naissance étaient comparables à celles qui ont été relevées dans le sérum de la mère et du cordon ombilical.

Une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo a été menée auprès de femmes enceintes infectées par le VIH afin de déterminer l'utilité de la zidovudine pour la prévention de la transmission du VIH chez la mère et le fœtus. Des anomalies congénitales sont survenues à une fréquence similaire entre les nourrissons nés de mères ayant reçu de la zidovudine et les nourrissons nés de mères ayant reçu un placebo. Il a été démontré que la lamivudine et la zidovudine traversent le placenta chez l'être humain (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il a été démontré que l'utilisation de zidovudine chez les femmes enceintes, avec le traitement subséquent des nouveau-nés, réduit le taux de transmission du VIH par la mère et le fœtus.

Les anomalies étaient soit des problèmes d'embryogenèse (avant 14 semaines), soit des anomalies ont été constatées par ultrasons avant ou immédiatement après l'instauration du médicament à l'étude.

Les conséquences à long terme de l'exposition *in utero* et du nourrisson à la zidovudine sont inconnues.

Les effets à long terme de l'utilisation précoce ou à court terme de la zidovudine chez les femmes enceintes sont également inconnus.

Des cas d'élévations légères et transitoires des taux de lactate sérique pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial ont également été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore la signification clinique des élévations transitoires des taux de lactate sérique. De très rares cas de retard du développement, de convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont été signalés. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission verticale du VIH.

Des études sur la reproduction animale avec la lamivudine n'ont pas révélé d'effets tératogènes ni d'effets sur la fertilité du mâle ou de la femelle. On a observé des cas d'embryolétalité précoce lorsque la lamivudine a été administrée chez des lapines gravides ayant reçu des doses comparables à celles administrées chez l'être humain.

La lamivudine et la zidovudine ont été associées à des résultats d'études sur la reproduction animale (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les femmes enceintes qui envisagent d'utiliser APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE pendant la grossesse doivent être informées de ces résultats.

Registre de l'emploi des antirétroviraux durant la grossesse : Afin de surveiller les effets des traitements antirétroviraux, dont APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, sur la mère et le fœtus qui sont exposés au cours de la grossesse, un registre de l'emploi des antirétroviraux durant la grossesse a été créé. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes en utilisant les coordonnées suivantes :

<http://www.apregistry.com>
Téléphone : 1-800-258-4263
Télécopieur : 1-800-800-1052

La lamivudine et la zidovudine ont été évaluées dans le registre de l'emploi des antirétroviraux durant la grossesse chez plus de 11 000 et 13 000 femmes, respectivement, pendant la grossesse et après l'accouchement. Les données disponibles sur les êtres humains provenant du Registre ne révèlent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de lamivudine ou de zidovudine comparativement au taux de référence (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Plus de 11 000 cas d'exposition à la lamivudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, plus de 4 500 cas concernent une exposition pendant le premier trimestre (qui ont donné lieu à 143 anomalies congénitales), et plus de 7 200, une exposition pendant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 207 anomalies congénitales). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,1 % (2,6-3,7 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,9 % (2,5-3,3 %). Plus de 13 000 cas d'exposition à la zidovudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, plus de 4 100 cas concernent une exposition pendant le premier trimestre (qui ont donné lieu à 133 anomalies congénitales), et plus de 9 300, une exposition pendant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 264 anomalies congénitales). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,2 % (2,7; 3,8 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,8 % (2,5; 3,2 %). Ces proportions ne sont pas significativement plus élevées que celles signalées dans les deux systèmes de surveillance fondés sur la population (2,72 pour 100 naissances vivantes et 4,17 pour 100 naissances vivantes, respectivement). Le Registre ne révèle aucun risque accru d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de lamivudine ou de zidovudine comparativement au taux de référence.

7.1.2 Allaitement

Les mères infectées par le VIH-1 doivent s'abstenir d'allaiter afin de prévenir la transmission postnatale du virus à leur enfant. La lamivudine et la zidovudine sont excrétées dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum. Vu le risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **on doit demander aux mères qui prennent APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE de ne pas allaiter leur enfant.**

7.1.3 Enfants

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation des comprimés de lamivudine et de zidovudine chez les enfants (voir section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Apo-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, car il est impossible de réduire la dose en fonction du poids de l'enfant (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Aucune donnée spécifique n'est disponible. Toutefois, des soins particuliers sont conseillés dans ce groupe d'âge en raison de changements associés à l'âge, comme la diminution de la fonction rénale et l'altération des paramètres hématologiques.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans le cadre d'une étude de bioéquivalence menée chez des êtres humains, les effets indésirables cliniques associés aux comprimés de lamivudine et de zidovudine chez 24 sujets étaient similaires comparativement à ceux de la lamivudine à 150 mg et de la zidovudine à 300 mg administrés en comprimés séparés. Tous les effets indésirables signalés étaient d'intensité légère. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés après l'administration d'une dose unique étaient les céphalées ou les étourdissements (sept effets chez six sujets) et les nausées (quatre effets chez quatre sujets). Les autres effets indésirables signalés comprenaient le prurit, les lésions cutanées, les troubles visuels, la rhinorrhée et la phlébite (un effet chez un sujet, chacun). Dix effets chez sept sujets ont été évalués par l'investigateur comme étant possiblement ou probablement liés au médicament et comprenaient les céphalées, les nausées, la phlébite et les troubles visuels.

L'innocuité de la posologie chronique avec les comprimés de lamivudine et de zidovudine n'a pas été évaluée, mais on ne s'attend pas à ce qu'elle diffère des profils d'innocuité de la lamivudine et de la zidovudine administrés en concomitance sous forme de préparations distinctes. Dans quatre essais randomisés et contrôlés portant sur la lamivudine à 300 mg par jour en association avec la zidovudine à 600 mg par jour, les effets indésirables cliniques suivants ont été observés (voir le [tableau 2](#)).

Tableau 2 : Certains effets indésirables cliniques (≥ 5 % de fréquence) observés dans quatre essais cliniques contrôlés portant sur la lamivudine à 300 mg/jour et la zidovudine à 600 mg/jour

Effet indésirable	Lamivudine + Zidovudine (n = 251)
Organisme entier	
Céphalée	35 %
Malaise et fatigue	27 %
Fièvre ou frissons	10 %
Troubles digestifs	
Nausées	33 %

Effet indésirable	Lamivudine + Zidovudine (n = 251)
Diarrhée	18 %
Nausées et vomissements	13 %
Anorexie ou diminution de l'appétit	10 %
Douleur abdominale	9 %
Crampes abdominales	6 %
Dyspepsie	5 %
Système nerveux	
Neuropathie	12 %
Insomnie et autres troubles du sommeil	11 %
Étourdissements	10 %
Troubles dépressifs	9 %
Système respiratoire	
Signes et symptômes nasaux	20 %
Toux	18 %
Peau	
Éruptions cutanées	9 %
Appareil locomoteur	
Douleurs musculo-squelettiques	12 %
Myalgie	8 %
Arthralgie	5 %

D'autres effets indésirables cliniques signalés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés en association avec la lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + la zidovudine à 600 mg par jour chez au moins 1 % des patients étaient :

Système digestif : Douleurs et malaises abdominaux (3 %), distension abdominale (3 %), dyspepsie (2 %), douleurs et malaises gastro-intestinaux (3 %), gaz gastro-intestinaux (4 %), hypoptyalisme (2 %) et ulcération de la bouche (1 %).

Appareil locomoteur : Atrophie/faiblesse/fatigue musculaire (1 %), myalgie (2 %)

Système neurologique : Troubles de l'humeur (1 %), troubles du sommeil (4 %), troubles du goût (1 %)

Autre : Troubles respiratoires (2 %), signes et symptômes généraux (1 %), douleur (2 %), troubles de la fonction sexuelle (1 %), troubles de la régulation de la température (1 %)

Peau : Prurit (1 %), éruptions cutanées (1 %), sueurs (1 %)

Une pancréatite a été observée chez trois des 656 patients adultes (< 0,5 %) qui ont reçu de la lamivudine dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Certaines anomalies de laboratoire observées pendant le traitement sont énumérées au tableau 3.

Tableau 3 : Fréquence de certaines anomalies de laboratoire chez les adultes dans le cadre de quatre essais cliniques contrôlés portant sur la lamivudine à 300 mg/jour et la zidovudine à 600 mg/jour*

Substance à l'étude (taux anormal)	Lamivudine + Zidovudine % (n)
Neutropénie (NAN < 750/mm ³)	7,2 % (237)
Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	2,9 % (241)
Thrombocytopénie (< 50 000 plaquettes/mm ³)	0,4 % (240)
ALT (> 5,0 x LSN)	3,7 % (241)
AST (> 5,0 x LSN)	1,7 % (241)
Bilirubine (> 2,5 x LSN)	0,8 % (241)
Amylase (> 2,0 x LSN)	4,2 % (72)

LSN = limite supérieure de la normale.

NAN = nombre absolu de neutrophiles.

n = Nombre de patients évalués.

* La fréquence de ces anomalies de laboratoire était plus élevée chez les patients présentant des anomalies de laboratoire légères au départ

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets suivants ont été identifiés après l'approbation de l'utilisation de la lamivudine et/ou de la zidovudine seule ou en association avec d'autres traitements antirétroviraux dans la pratique clinique. Étant donné qu'ils ont été signalés volontairement dans une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité avec la lamivudine et/ou la zidovudine ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme entier : Perte de graisse sous-cutanée (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) : Lipoatrophie).

Troubles cardiovasculaires :	Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomégalie, cardiomyopathie, accident vasculaire cérébral, hypertension, hypotension, hémorragie intracrânienne, hypotension orthostatique, palpitations, syncope, tachycardie, vascularite, vasodilatation.
Endocrinologie et métabolisme :	Acidose, anorexie, déshydratation, gynécomastie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlactatémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hyponatrémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, augmentation de l'appétit, augmentation du taux de CPK, augmentation du taux de LDH, augmentation du taux sérique de fer, acidose lactique et stéatose hépatique (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), perte de poids.
Troubles oculaires :	Conjonctivite, rétinite, anomalie du champ visuel.
Système digestif :	Distension abdominale, ascite, saignement des gencives, constipation, diarrhée, décoloration de la langue, dyspepsie, dysphagie, œdème de la langue, œsophagite, ulcère œsophagien, flatulence, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, ulcère buccal, nausées et vomissements, pigmentation de la muqueuse buccale, ulcère gastroduodéal, hémorragie rectale, augmentation de l'amylase sérique, sialoadenitis, stomatite.
Troubles généraux :	Douleur abdominale, réaction allergique, anaphylaxie, dorsalgie, infection à <i>Candida</i> , frissons, douleur thoracique, décès, œdème du visage, œdème des extrémités, fatigue, fièvre, syndrome grippal, hypertonie, hypotonie, malaise, douleur, pâleur, septicémie, faiblesse.
Sang et système lymphatique :	Anomalies des globules rouges, anomalies des globules blancs, agranulocytose, anémie, anémie aplasique, dépression médullaire, éosinophilie, hémolyse, altération de la maturation des globules rouges, leucocytose, leucopénie,

lymphadénopathie, lymphocytose, lymphome, méthémoglobulinémie, neutropénie, pancytopenie, érythroblastopénie, sarcome, splénomégalie, thrombocytopenie, purpura thrombopénique thrombotique.

Foie, voies biliaires et pancréas :

Ictère cholestatique, stéatose hépatique, insuffisance hépatique, hépatite, hépatomégalie, hyperbilirubinémie, augmentation des concentrations d'aminotransférase, augmentation de l'amylase, jaunisse, pancréatite.

Système immunitaire :

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire](#))

Appareil locomoteur :

Amyotrophie, arthralgie, troubles musculaires, y compris rarement rhabdomyolyse, myosite, tremblements, contractions musculaires, myalgie, hémarthrose, crampes aux jambes.

Système nerveux :

Comportement agressif, agitation, amnésie, anxiété, ataxie, confusion, convulsions, délires, démence, dépression, étourdissements, mouvements dystoniques, labilité émotionnelle, encéphalite, paralysie faciale, hallucinations, céphalées, hypoesthésie, insomnie, perte d'acuité mentale, méningite, myasthénie, nervosité, manie, paresthésie, paranoïa, névrite périphérique, neuropathie périphérique, trouble de la personnalité, troubles psychotiques, somnolence, tremblements, vertiges.

Troubles de l'appareil reproducteur :

Aménorrhée, baisse de la libido, gynécomastie, impuissance, saignements intermenstruels.

Troubles respiratoires :

Apnée, toux, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, grippe, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite.

Peau :

Acné, alopécie, changements dans la pigmentation de la peau et des ongles, sécheresse de la peau, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, changement de couleur des cheveux, hirsutisme, hyperpigmentation, lésions maculopapuleuses, troubles unguéaux, photosensibilité, prurit, éruption cutanée, éruption cutanée rubéiforme,

syndrome de Stevens-Johnson, transpiration, urticaire, éruption vésiculobulleuse.

Organes des sens :

Ageusie, amblyopie, perte auditive, photophobie, altération du goût, trouble de la parole, acouphènes.

Appareil génito-urinaire :

Albuminurie, dysurie, hématurie, augmentation des taux de créatinine, polyurie, atteinte rénale, insuffisance rénale, fréquence urinaire.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme les comprimés de lamivudine et de zidovudine contiennent de la lamivudine et de la zidovudine, toute interaction ayant été identifiée individuellement avec ces agents peut se produire avec les comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Les taux plasmatiques de zidovudine ne sont pas significativement altérés lorsque cet agent est administré conjointement avec la lamivudine. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés conjointement doit être envisagée, surtout lorsque la voie principale d'élimination est le rein.

Effet de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, la lamivudine n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs d'anion organique 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou glycoprotéine P (Pgp), les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1, MATE2-K ou le transporteur-3 de cations organiques (OCT3). Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que la lamivudine modifie les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

La lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 in vitro avec des valeurs de CI50 de 17 et 33 mcM, respectivement. Toutefois, son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de OCT1 et OCT2 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 300 mg) est faible.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de la lamivudine

In vitro, la lamivudine est un substrat des transporteurs MATE1, MATE2 et OCT2. Il a été démontré que le triméthoprim (un inhibiteur de ces transporteurs) a fait augmenter les

concentrations plasmatiques de la lamivudine. Toutefois, cette interaction n'est pas jugée cliniquement significative étant donné qu'aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

La lamivudine est un substrat du transporteur de captage hépatique (OCT1). Comme l'élimination hépatique joue un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, il est peu probable que les interactions médicamenteuses attribuables à l'inhibition d'OCT1 soient importantes sur le plan clinique.

La lamivudine est un substrat de la glycoprotéine P et de la protéine BCRP. Toutefois, en raison de sa grande biodisponibilité, il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, l'administration de médicaments de la classe des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'affecter la disposition et l'élimination de la lamivudine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Atovaquone	La zidovudine ne semble pas influencer sur la pharmacocinétique de l'atovaquone	Les données pharmacocinétiques ont montré que l'atovaquone semble diminuer le taux de métabolisme de la zidovudine en son métabolite glucuronide (l'ASC à l'état d'équilibre de la zidovudine a augmenté de 33 % et la concentration plasmatique maximale du glucuronide a diminué de 19 %). À des doses de zidovudine de 500 ou 600 mg/jour, il semble peu probable qu'un traitement concomitant de trois semaines par l'atovaquone pour le traitement de la pneumonie aiguë à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (souvent appelée « PCP ») entraîne une incidence accrue des effets indésirables attribuables à des concentrations plasmatiques plus élevées de zidovudine. Des précautions supplémentaires doivent être prises lors de la surveillance des patients recevant un traitement prolongé par l'atovaquone.
Agents myélosuppresseurs/ agents cytotoxiques	L'administration concomitante peut augmenter le risque de toxicité hématologique.	L'administration concomitante de zidovudine et de médicaments cytotoxiques ou qui interfèrent avec le nombre ou la fonction des globules

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
		rouges/globules blancs (p. ex. la dapsone, la flucytosine, la vincristine, la vinblastine ou l'adriamycine) peut augmenter le risque de toxicité hématologique.
Clarithromycine	Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine.	On peut éviter cette situation en séparant l'administration de zidovudine et de clarithromycine d'au moins deux heures.
Fluconazole	Le fluconazole interfère avec la clairance orale et le métabolisme de la zidovudine.	Les données préliminaires semblent indiquer que le fluconazole interfère avec la clairance orale et le métabolisme de la zidovudine. Dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques menée chez 12 hommes séropositifs ayant reçu la zidovudine seule et en association avec le fluconazole, des augmentations de la concentration sérique maximale moyenne (79 %), de l'ASC (70 %) et de la demi-vie (38 %) ont été observées à l'état d'équilibre. La signification clinique de cette interaction est inconnue.
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration concomitante des deux médicaments. De plus, pour la lamivudine ainsi que l'emtricitabine, le mécanisme de résistance virale se développe par la mutation du même gène de la transcriptase inverse virale (M184V); par conséquent, l'efficacité thérapeutique de ces médicaments pris en association pourrait être limitée.	L'emploi concomitant de la lamivudine et de l'emtricitabine ou avec des associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandé.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Ganciclovir	L'administration concomitante augmente le risque de toxicités hématologiques chez certains patients atteints d'une infection au VIH au stade avancé.	L'utilisation de la zidovudine en association avec le ganciclovir augmente le risque de toxicités hématologiques chez certains patients atteints d'une infection au VIH au stade avancé. Si l'utilisation de cette association est nécessaire dans le traitement des patients atteints du VIH, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration d'un ou des deux agents pour réduire au minimum la toxicité hématologique. Les paramètres hématologiques, y compris le taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de globules blancs avec différentiel, doivent être surveillés fréquemment chez tous les patients recevant cette association.
Interféron alpha	Des toxicités hématologiques ont été observées lorsque la zidovudine est utilisée en concomitance avec l'interféron alpha.	Comme avec l'utilisation concomitante de zidovudine et de ganciclovir, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration d'un ou des deux agents, et de surveiller fréquemment les paramètres hématologiques.
Méthadone	Les taux plasmatiques de zidovudine peuvent être élevés chez certains patients, tout en demeurant inchangés chez d'autres.	Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de 9 patients séropositifs recevant un traitement d'entretien par la méthadone (30 à 90 mg par jour) en concomitance avec 200 mg de zidovudine toutes les 4 heures, aucun changement n'a été observé dans la pharmacocinétique de la méthadone au début du traitement par la zidovudine et après 14 jours de traitement par la zidovudine. Aucun ajustement des exigences en matière de traitement d'entretien par la méthadone n'a été signalé. Cependant, les taux plasmatiques de zidovudine étaient élevés chez certains patients, tout en demeurant inchangés chez d'autres. Le mécanisme exact et la signification clinique de ces données sont inconnus.
Phénytoïne	Diminution de la clairance de la	On a signalé que les taux plasmatiques de phénytoïne étaient faibles chez certains

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
	zidovudine par voie orale.	patients recevant de la zidovudine, tandis qu'un taux élevé a été observé dans un cas. Toutefois, dans une étude pharmacocinétique sur les interactions au cours de laquelle 12 volontaires séropositifs ont reçu une dose unique de phénytoïne de 300 mg seule et dans le cadre d'une maladie stable de zidovudine (200 mg toutes les 4 heures), aucune variation de la cinétique de la phénytoïne n'a été observée. Bien qu'elle ne soit pas conçue pour évaluer de façon optimale l'effet de la phénytoïne sur la cinétique de la zidovudine, une diminution de 30 % de la clairance de la zidovudine par voie orale a été observée avec la phénytoïne. Les concentrations de phénytoïne doivent être étroitement surveillées chez les patients recevant des APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et de phénytoïne.
Probénécide	Peut augmenter les taux de zidovudine.	Des données limitées semblent indiquer que le probénécide peut augmenter les taux de zidovudine en inhibant la glucuronidation et/ou en réduisant l'excrétion rénale de la zidovudine. Certains patients qui ont pris de la zidovudine en concomitance avec le probénécide ont présenté des symptômes pseudo-grippaux, tels que de la myalgie, un malaise et/ou de la fièvre et une éruption maculopapulaire.
Ribavirine	L'administration concomitante de ribavirine et de zidovudine peut entraîner une augmentation des taux de ribavirine et un risque accru d'anémie.	Les données préliminaires semblent indiquer que l'utilisation de la ribavirine et de la zidovudine entraîne une augmentation des taux de ribavirine et un risque accru d'anémie. L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine dans le traitement des patients co-infectés par le VIH et l'hépatite C n'est pas conseillée. Il faut envisager le remplacement de la zidovudine dans le

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
		cadre d'un traitement ART d'association si cela est déjà établi.
Sorbitol	Chez les adultes, l'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g et 13,4 g) et d'une dose unique de lamivudine en solution orale à 300 mg a entraîné des diminutions de 14 %, 32 % et 36 % de l'exposition à la lamivudine (ASC_{∞}) et de 28 %, 52 % et 55 % de la C_{max} de la lamivudine. Ces diminutions étaient proportionnelles à la dose.	Lorsque possible, on doit éviter d'administrer de façon prolongée la lamivudine en concomitance avec des médicaments contenant du sorbitol. Si une telle administration concomitante prolongée ne peut pas être évitée, on doit envisager de surveiller la charge virale du VIH-1 plus souvent.
Stavudine	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.	La zidovudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine en cas d'administration concomitante des deux médicaments. La stavudine n'est donc pas recommandée en association avec la zidovudine.
Triméthoprime, constituant du cotrimoxazole	L'administration de triméthoprime, constituant du cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40 % des taux plasmatiques de lamivudine.	Cependant, à moins que le patient ne souffre d'insuffisance rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du cotrimoxazole. L'administration de cotrimoxazole en association avec la lamivudine/zidovudine chez les patients présentant une insuffisance rénale doit être soigneusement évaluée.
Acide valproïque	Augmentation de l'ASC de la zidovudine et diminution de l'ASC plasmatique de la GZDV.	L'administration concomitante d'acide valproïque à 250 mg (n = 5) ou à 500 mg (n = 1) toutes les 8 heures et de zidovudine à 100 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant 4 jours à 6 volontaires masculins infectés par le VIH et asymptomatiques a entraîné une augmentation de 79 % ± 61 %

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
		<p>(moyenne \pm É-T) de l'ASC plasmatique de la zidovudine et diminution de $22 \% \pm 10 \%$ de l'ASC plasmatique de la GZDV comparativement à l'administration de zidovudine en l'absence d'acide valproïque. Le rapport d'excrétion urinaire de la GZDV/zidovudine a diminué de $58 \% \pm 12 \%$. Étant donné qu'aucun changement n'a été observé dans la demi-vie plasmatique de la zidovudine, ces résultats semblent indiquer que l'acide valproïque peut augmenter la biodisponibilité orale de la zidovudine en inhibant le métabolisme de premier passage. Bien que la signification clinique de cette interaction ne soit pas connue, les patients doivent être surveillés de plus près afin de déceler une augmentation possible des effets indésirables liés à la zidovudine. Les effets de la zidovudine sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque n'ont pas été évalués.</p>
Autres agents		<p>Certains médicaments comme le triméthoprime- sulfaméthoxazole, la pyriméthamine et l'acyclovir peuvent être nécessaires pour la prise en charge ou la prévention des infections opportunistes. Les données limitées provenant d'essais cliniques n'indiquent pas de risque significativement accru des effets indésirables associés à la zidovudine avec ces produits médicaux. Bien qu'il existe un rapport isolé publié sur la neurotoxicité (léthargie profonde) associée à l'utilisation concomitante de zidovudine et d'acyclovir, ce cas isolé n'est pas compris et est peu susceptible d'être d'une pertinence générale.</p> <p>Les données préliminaires d'une étude sur les interactions médicamenteuses (n = 10) semblent indiquer que l'administration concomitante de zidovudine à 200 mg et de rifampicine à 600 mg diminue la surface sous la courbe de concentration</p>

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
		<p>plasmatique de zidovudine d'une moyenne de 48 % \pm 34 %. Cependant, l'effet de la prise unique quotidienne de la rifampicine sur plusieurs doses quotidiennes de zidovudine est inconnu.</p>
Divers		<p>Autres produits médicaux, y compris, mais sans s'y limiter, l'acide acétylsalicylique, la codéine, la morphine, la méthadone, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxène, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsonne et l'isoprinosine peuvent modifier le métabolisme de la zidovudine en inhibant de façon compétitive la glucuronidation ou en inhibant directement le métabolisme microsomial hépatique. Il faut bien réfléchir aux possibilités d'interactions avant d'utiliser de tels produits médicaux, en particulier pour le traitement chronique, en association avec les APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.</p> <p>Traitement concomitant, en particulier le traitement aigu, avec des produits médicaux potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (par exemple, la pentamidine systémique, la dapsonne, la pyriméthamine, le cotrimoxazole, l'amphotéricine, le flucytosine, le ganciclovir, l'interféron, la vincristine, la vinblastine et la doxorubicine) peuvent également augmenter le risque d'effets indésirables liés à la zidovudine. Si un traitement concomitant par les APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et l'un de ces produits médicaux est nécessaire, il faut prendre des précautions supplémentaires pour surveiller la fonction rénale et les paramètres hématologiques et, au besoin, réduire la dose d'un ou de plusieurs agents.</p>

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La lamivudine et la zidovudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs de la réplication du VIH-1 et du VIH-2 *in vitro*. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didésoxy de la cytidine. La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le groupe 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un groupement azoture (-N₃). À l'intérieur de la cellule, la lamivudine et la zidovudine subissent une phosphorylation, réaction à l'issue de laquelle sont formés le lamivudine-triphosphate (L-TP) et le zidovudine-triphosphate (ZDV-TP), métabolites actifs (5'-triphosphate) des deux agents. *In vitro*, le L-TP a une demi-vie intracellulaire d'environ 10,5 à 15,5 heures. Le principal mode d'action du L-TP et du ZDV-TP est l'inhibition de la transcription inverse du VIH par interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Le L-TP est un faible inhibiteur de l'ADN-polymérase α , β et γ des mammifères. La ZDV-TP est un faible inhibiteur de l'ADN-polymérase α cellulaire et de la polymérase mitochondriale γ , et, selon des études sur des cellules en culture, il s'incorpore dans l'ADN cellulaire.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique des comprimés de lamivudine et de zidovudine ont été étudiées chez 24 sujets adultes en bonne santé dans le cadre d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et triple permutation menée dans un seul centre afin de déterminer si un comprimé associant la lamivudine et la zidovudine est bioéquivalent à un comprimé de lamivudine (150 mg) et un comprimé de zidovudine (300 mg) administrés simultanément. Les comprimés de lamivudine et de zidovudine étaient bioéquivalents à un comprimé de lamivudine (150 mg) et à un comprimé de zidovudine (300 mg) lorsqu'ils étaient administrés à des sujets à jeun. Le tableau 5 résume les résultats de l'essai. L'effet des aliments (67 grammes de lipides, 33 grammes de protéines et 58 grammes de glucides) sur la vitesse et le degré d'absorption du comprimés de lamivudine et zidovudine a également été évalué (voir la section [Effet des aliments sur l'absorption](#)). Les comprimés de lamivudine et de zidovudine étaient bioéquivalents à un comprimé de lamivudine (150 mg) et à un comprimé de zidovudine (300 mg) lorsqu'ils étaient administrés à des sujets à jeun.

Tableau 5 : Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité mesurée pour les comprimés de lamivudine et de zidovudine

	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV %)			Rapport des moyennes géométriques A:B (%) (IC)	Rapport des moyennes géométriques C:A (%) (IC)
	Traitement A : association de lamivudine à 150 mg et de zidovudine à 300 mg	Traitement B : comprimé de lamivudine à 150 mg + comprimé de	Traitement C : association de lamivudine à 150 mg et de zidovudine à 300 mg		

	À jeun		zidovudine à 300 mg À jeun		Nourris					
	ZDV	LAM	ZDV	LAM	ZDV	LAM	ZDV	LAM	ZDV	LAM
ASC _{dern} (ng·h/mL)	2 266,80 2 365,63 (29,6)	5 747,93 5 896,06 (21,45)	2 296,02 2 357,09 (23,22)	5 931,51 6 131,41 (26,37)	2 029,33 1 810,16 (31,21)	5 683,12 5 167,96 (18,67)	0,99 (0,91- 1,07)	0,97 (0,92- 1,03)	0,90 (0,83- 0,97)	0,99 (0,93- 1,05)
ASC _∞ (ng·h/mL)	2 299,44 2 398,16 (29,43)	6 004,95 6 137,56 (20,11)	2 329,36 2 390,88 (23,13)	6 185,54 6 374,20 (25,22)	2 061,10 2 147,63 (30,95)	5 932,26 6 035,41 (19,23)	0,99 (0,91- 1,07)	0,97 (0,92- 1,02)	0,90 (0,83- 0,97)	0,99 (0,94- 1,04)
C _{max} (ng/mL)	1 827,27 2 008,27 (40,33)	1 536,96 1 620,28 (32,07)	1 883,15 1 992,64 (31,92)	1 634,32 1 742,22 (35,37)	1 000,26 1 139,24 (51,59)	1 311,73 1 367,59 (29,53)	0,97 (0,82- 1,15)	0,94 (0,84- 1,06)	0,55 (0,46- 0,65)	0,85 (0,76- 0,96)
T _{max} (h)	0,50* 0,57 (80,32)	0,75* 0,91 (53,16)	0,50* 0,58 (58,83)	1,00* 0,91 (40,51)	1,00* 1,07 (61,26)	1,50* 1,86 (50,81)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
T _½ (h)	1,48	9,66	1,43	9,52	1,48	9,80	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
	1,50	9,98	1,45	9,79	1,53	10,52				
	(15,73)	(27,85)	(16,24)	(24,71)	(26,78)	(50,61)				

ZDV = zidovudine, LAM = lamivudine

* Médiane

S.O. : sans objet

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez des patients adultes asymptomatiques atteints d'une infection par le VIH, après l'administration d'une seule dose orale et de multiples doses orales et intraveineuses variant de 0,25 à 10 mg/kg. Après l'administration orale de 2 mg/kg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la lamivudine était de 1,5 ± 0,5 mcg/mL (moyenne ± É.-T.) et la demi-vie de 2,6 ± 0,5 h. On n'a pas observé de différences significatives entre les valeurs de la demi-vie sur toute la gamme des doses uniques étudiées (de 0,25 à 8 mg/kg). L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et de la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose sur l'intervalle allant de 0,25 à 10 mg/kg.

La lamivudine est bien absorbée par l'intestin et la biodisponibilité de la lamivudine administrée par voie orale chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Après l'administration orale, le délai moyen (T_{max}) d'obtention de la concentration sérique maximale (C_{max}) est d'environ une heure.

Les études pharmacocinétiques sur la zidovudine après l'administration intraveineuse chez les adultes indiquent une cinétique indépendante de la dose sur une plage de 1 à 5 mg/kg avec une demi-vie moyenne de la zidovudine de 1,1 heure. La zidovudine est rapidement métabolisée dans le foie en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV, anciennement appelé GAZT), et les deux sont rapidement éliminées par le rein. Un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a été identifié dans le plasma après l'administration intraveineuse d'une dose unique de zidovudine.

Après l'administration par voie orale chez les adultes, la zidovudine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal avec des concentrations sériques culminant en l'espace de 0,5 à 1,5 heure, avec une biodisponibilité orale moyenne de 65 %.

Absorption

La lamivudine a été rapidement absorbée après administration orale chez des patients atteints d'une infection par le VIH.

La biodisponibilité absolue chez 12 patients adultes était de 86 % ± 16 % (moyenne ± ÉT) pour le comprimé et de 87 % ± 13 % pour la solution orale. Après l'administration orale de la zidovudine (capsules), la zidovudine a été rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. En raison du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité moyenne de la zidovudine en capsule orale est de 64 % ± 10 % (moyenne ± É-T).

Effet des aliments sur l'absorption

Le degré d'absorption de la lamivudine et de la zidovudine (ASC_{∞}) et les estimations de la demi-vie après l'administration des comprimés de lamivudine et de zidovudine avec des aliments étaient similaires par rapport aux sujets à jeun. Par conséquent, les comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE peuvent être administrés avec ou sans aliments. La vitesse d'absorption (C_{max} , T_{max}) a été ralentie par les aliments. La C_{max} de la lamivudine et la C_{max} de la zidovudine ont diminué de 15 % (4 % à 24 %) et de 45 % (35 % à 54 %) (rapport des moyennes géométriques avec intervalle de confiance à 90 %), respectivement, lorsqu'ils sont administrés avec des aliments. La vitesse d'absorption plus lente en présence d'aliments a entraîné un allongement médian du T_{max} , d'environ 0,9 heure pour la lamivudine et de 0,6 heure pour la zidovudine, par rapport aux sujets à jeun.

Distribution

Le volume apparent de distribution de la lamivudine, observé après administration par voie intraveineuse à 20 patients, était de 1,3 ± 0,4 L/kg, ce qui suggère que le médicament est distribué dans les espaces extravasculaires. Le volume de distribution est indépendant de la dose et n'a aucune corrélation avec le poids corporel. La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (< 36 %). Des études menées *in vitro* ont montré que, dans la plage de concentrations se situant entre 0,1 et 100 mcg/mL, le taux de lamivudine associé aux érythrocytes varie de 53 % à 57 % et est indépendant de la concentration. Tout comme la lamivudine, le volume apparent de distribution de la zidovudine, observé après administration par voie intraveineuse, était de 1,6 L/kg et la liaison aux protéines plasmatiques est de 34 % à 38 %.

La distribution de la lamivudine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a été évaluée chez 38 enfants après l'administration de doses orales multiples de lamivudine. Se situant entre 0,04 et 0,30 mcg/mL, les concentrations de lamivudine dans le LCR mesurées chez huit patients variaient de 5,6 % à 30,9 % (moyenne \pm É-T de 14,2 % \pm 7,9 %) de la concentration dans un échantillon sérique prélevé simultanément. En ce qui a trait à la zidovudine, on a déterminé le rapport entre les concentrations dans le LCR et les concentrations plasmatiques chez 39 adultes sous traitement prolongé. Le ratio médian mesuré dans 50 échantillons appariés prélevés 1 à 8 heures après la dernière dose de zidovudine était de 0,6 (intervalle de 0,04 à 2,62).

Métabolisme

Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie mineure d'élimination. Chez l'être humain, le seul métabolite connu de la lamivudine est le métabolite trans-sulfoxide. Dans les 12 heures suivant l'administration d'une dose unique de lamivudine par voie orale chez six adultes infectés par le VIH, 5,2 % \pm 1,4 % (moyenne \pm ÉT) de la dose ont été excrétés sous forme de métabolite trans-sulfoxide dans l'urine. Les concentrations sériques de ce métabolite n'ont pas été déterminées.

La zidovudine est rapidement métabolisée en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O- β -D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV), qui a une demi-vie d'élimination apparente de 1 heure (intervalle de 0,61 à 1,73 heure). Après l'administration par voie orale, les quantités de zidovudine et de GZDV récupérées dans l'urine représentaient respectivement 14 % et 74 % de la dose, et la quantité totale récupérée dans l'urine s'élevait en moyenne à 90 % (plage de 63 % à 95 %), ce qui indique un degré élevé d'absorption. Un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a été identifié dans le plasma après l'administration intraveineuse d'une dose unique de zidovudine. L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration d'AMT équivalait au cinquième de l'ASC de la zidovudine et avait une demi-vie de 2,7 \pm 0,7 heure. En comparaison, l'ASC de la GZDV était environ trois fois supérieure à celle de la zidovudine.

Élimination

La plus grande partie de la lamivudine est éliminée telle quelle dans l'urine. Chez 20 patients ayant reçu une dose unique par voie intraveineuse, la clairance rénale était de 0,22 \pm 0,06 L/h/kg (moyenne \pm É-T), ce qui représente 71 % \pm 16 % (moyenne \pm É-T) de la clairance totale de la lamivudine. Dans la plupart des études à dose unique menées chez des patients infectés par le VIH ayant effectué un prélèvement de sérum sur une période de 24 heures après l'administration, la demi-vie d'élimination moyenne observée ($t_{1/2}$) variait de 5 à 7 heures. La clairance orale était de 0,37 \pm 0,05 L/h/kg (moyenne \pm É-T). La clairance orale et la demi-vie d'élimination sont indépendantes de la dose et du poids corporel, pour des doses orales variant de 0,25 à 10 mg/kg. La clairance rénale est estimée à 314 mL/min, ce qui indique la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active par les reins.

Les données pharmacocinétiques sur la zidovudine après l'administration intraveineuse ont indiqué une cinétique indépendante de la dose sur une plage de 1 à 5 mg/kg avec une demi-vie

moyenne de la zidovudine de 1,1 heure (intervalle de 0,48 à 2,86 heures). La clairance corporelle totale était en moyenne de 1,6 L/h/kg. La clairance rénale est estimée à 0,34 L/h/kg, ce qui indique la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active par les reins.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les comprimés de lamivudine et de zidovudine n'ont pas été étudiés chez les enfants. Ces patients peuvent recevoir de la lamivudine ou de la zidovudine conformément à la posologie et à l'administration appropriées.

- **Zidovudine**

La pharmacocinétique et la biodisponibilité de la zidovudine ont été évaluées chez 21 enfants infectés par le VIH âgés de 6 mois à 12 ans, après l'administration de doses intraveineuses allant de 80 à 160 mg/m² toutes les 6 heures, et après l'administration de doses orales de solution intraveineuse de 90 à 240 mg/m² toutes les 6 heures. Après l'arrêt de la perfusion intraveineuse, les concentrations plasmatiques de zidovudine ont diminué de façon biexponentielle, ce qui concorde avec la pharmacocinétique bicompartimentale. Des augmentations proportionnelles de l'ASC et des concentrations de zidovudine ont été observées avec l'augmentation de la dose, cadrant ainsi avec le fait que la cinétique est indépendante de la dose dans l'intervalle des doses étudiées. La demi-vie terminale et la clairance corporelle totale moyennes pour l'ensemble des doses administrées s'établissaient à 1,5 heure et à 30,9 mL/min/kg, respectivement. Ces valeurs se comparent à la demi-vie et à la clairance corporelle totale moyennes chez les adultes de 1,1 heure et de 27,1 mL/min/kg.

La biodisponibilité orale moyenne de 65 % était indépendante de la dose. Cette valeur est la même que celle de la biodisponibilité chez les adultes. Des doses de 180 mg/m² quatre fois par jour chez les enfants ont produit une exposition systémique similaire (ASC 24 h à 10,7 mcg•h/mL) à des doses de 200 mg six fois par jour chez les patients adultes (10,9 mcg•h/mL).

La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée chez des nouveau-nés de la naissance à 3 mois. Dans une étude sur la pharmacocinétique de la zidovudine chez les femmes au cours du dernier trimestre de la grossesse, l'élimination de la zidovudine a été déterminée immédiatement après la naissance chez 8 nourrissons ayant été exposés à la zidovudine *in utero*. La demi-vie est comprise entre 13,0 ± 5,8 heures. Dans une autre étude, la pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez des nourrissons (âgés de 1 jour à 3 mois) dont le poids de naissance était normal par rapport à l'âge gestationnel, et dont les fonctions hépatique et rénale étaient normales. Chez les nourrissons de 14 jours ou moins, la clairance corporelle totale (moyenne ± É-T) s'établissait à 10,9 ± 4,8 mL/min/kg (n = 18) et la demi-vie à 3,1 ± 1,2 heure (n = 21). Chez les nourrissons de plus de 14 jours, la clairance corporelle totale était de 19,0 ± 4,0 mL/min/kg (n = 16) et la demi-vie de 1,9 ± 0,7 heure (n = 18). La biodisponibilité était

de 89 % \pm 19 % (n = 15) dans le groupe d'âge plus jeune et a diminué à 61 % \pm 19 % (n = 17) chez les nourrissons de plus de 14 jours.

Les concentrations de zidovudine dans le liquide céphalo-rachidien ont été mesurées après l'administration intermittente du médicament par voie orale et par voie intraveineuse chez 21 enfants au cours d'études de phase I et de phase II. Le ratio moyen des concentrations plasmatiques/LCR de zidovudine mesuré en moyenne 2,2 heures après l'administration de doses allant de 120 à 240 mg/m² était de 0,52 \pm 0,44 (n = 28). Après une perfusion intraveineuse de doses de 80 à 160 mg/m² pendant 1 heure, le ratio moyen de la concentration de LCR/plasma était de 0,87 \pm 0,66 (n = 23) 3,2 heures après le début de la perfusion. Pendant une perfusion intraveineuse continue, le ratio moyen LCR/plasma à l'état d'équilibre était de 0,26 \pm 0,17 (n = 28).

Comme chez les patients adultes, la zidovudine est éliminée principalement sous forme de GZDV chez les enfants. Après l'administration par voie intraveineuse, environ 29 % de la dose a été excrétée telle quelle dans l'urine et environ 45 % de la dose a été excrétée sous forme de GZDV. Dans l'ensemble, la pharmacocinétique de la zidovudine chez les enfants de plus de 3 mois est semblable à celle de la zidovudine chez les adultes.

○ **Lamivudine**

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été évaluées dans le cadre d'une étude menée auprès de 97 patients infectés par le VIH. Un sous-groupe de 57 de ces patients ont subi des évaluations pharmacocinétiques après l'administration orale et intraveineuse de 1, 2, 5, 8, 12 et 20 mg/kg par jour. Ces patients étaient âgés de 4,8 mois à 16 ans et leur poids variait de 5 à 66 kg. Chez les 9 nourrissons et enfants recevant 8 mg/kg par jour, la biodisponibilité absolue était de 66 % \pm 26 % (moyenne \pm É.-T.), ce qui est inférieur à la biodisponibilité de 86 % \pm 16 % (moyenne \pm É.-T.) observée chez les adolescents et les adultes. On ignore le mécanisme à l'origine de cette diminution de la biodisponibilité absolue de la lamivudine chez les nourrissons et les enfants.

Après l'administration orale de 8 mg/kg de lamivudine à 12 enfants, la C_{max} était de 1,2 \pm 0,5 mcg/mL et la demi-vie était de 2,1 \pm 0,6 heure (chez les adultes ayant subi des prélèvements sanguins similaires, la demi-vie était de 3,7 \pm 1 heure). Aucune différence significative n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques chez les nourrissons par rapport aux enfants. Aucune différence significative n'a été observée au niveau du T_{1/2} pour l'ensemble des doses. L'ASC et la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose administrée dans l'intervalle compris entre 1 et 20 mg/kg. L'exposition totale à la lamivudine, comme l'indique l'ASC, était comparable entre les enfants ayant reçu une dose de 8 mg/kg et les adultes ayant reçu une dose de 4 mg/kg.

La distribution de la lamivudine dans le liquide céphalo-rachidien a été évaluée chez 38 enfants. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien correspondaient à 3 à 47 % de la concentration notée dans un échantillon de sérum prélevé simultanément.

- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique de la lamivudine et de la zidovudine n'a pas été étudiée chez des patients âgés de plus de 65 ans.
- **Sexe** : Aucune différence significative n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine par sexe.
- **Grossesse** : La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée dans le cadre d'une étude de phase 1 menée auprès de huit femmes au cours du dernier trimestre de la grossesse. Aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé avec la progression de la grossesse. Les paramètres pharmacocinétiques de la zidovudine étaient similaires à ceux des femmes non enceintes. Conformément aux données indiquant que le médicament traverse le placenta par diffusion passive, les concentrations de zidovudine dans le plasma des nourrissons à la naissance étaient comparables à celles observées dans le plasma de la mère au moment de l'accouchement. Bien que les données soient limitées, le traitement d'entretien par la méthadone chez cinq femmes enceintes n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique de la zidovudine. Cependant, dans une autre population de patients, une possibilité d'interaction a été identifiée (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Après administration par voie orale, la lamivudine a affiché, chez les femmes dont la grossesse était avancée, des propriétés pharmacocinétiques semblables à celles observées chez les femmes non enceintes.

- **Allaitement** : Voir la section [7.1.2 Allaitement](#).
Après administration par voie orale, la lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum.

Après l'administration d'une dose unique de zidovudine à 200 mg à 13 femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était similaire dans le lait humain et le sérum.

- **Origine ethnique** : Aucune différence significative n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine entre les races.
- **Insuffisance rénale** : L'élimination de la lamivudine et de la zidovudine est plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale. La réduction des doses de lamivudine et de zidovudine est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes souffrant d'une infection par le VIH et présentant une atteinte de la fonction rénale. Elles sont résumées au tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm É.-T) observés après la prise d'une dose orale unique de 300 mg de lamivudine chez trois groupes d'adultes présentant différents degrés d'atteinte rénale (Clcr > 60 mL/min, Clcr = 10 à 30 mL/min et Clcr < 10 mL/min)

Nombre de sujets	6	4	6
Clairance de la créatinine (critère)	> 60 mL/min	10 à 30 mL/min	< 10 mL/min
Clairance de la créatinine (mL/min)	111 \pm 14	28 \pm 8	6 \pm 2
C _{max} (mcg/mL)	2,6 \pm 0,5	3,6 \pm 0,8	5,8 \pm 1,2
ASC _∞ (mcg h/mL)	11,0 \pm 1,7	48,0 \pm 19	157 \pm 74
Cl/F (mL/min)	464 \pm 76	114 \pm 34	36 \pm 11

Ces résultats montrent que la C_{max} et la demi-vie augmentent à mesure que diminue la clairance de la créatinine. La clairance totale apparente (Cl/F) de la lamivudine diminue à mesure que diminue la clairance de la créatinine. Le T_{max} n'est pas significativement affecté par la fonction rénale. Compte tenu de ces observations, on recommande de modifier la posologie de la lamivudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est réduite (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg. Chez 14 patients (clairance moyenne de la créatinine de 18 \pm 2 mL/min), la demi-vie de la zidovudine était de 1,4 heure comparativement à 1,0 heure chez les sujets témoins dont la fonction rénale était normale; les valeurs de l'ASC étaient environ deux fois plus élevées que chez les témoins. De plus, la demi-vie de la ZSDV chez ces patients était de 8,0 heures (contre 0,9 heure pour le groupe témoin) et l'ASC était 17 fois plus élevée que chez les sujets témoins. La pharmacocinétique et la tolérance ont été évaluées dans le cadre d'une étude à doses multiples menée chez des patients sous hémodialyse (n = 5) ou dialyse péritonéale (n = 6). Les patients ont reçu des doses croissantes de zidovudine allant jusqu'à 200 mg 5 fois par jour pendant 8 semaines. Les doses quotidiennes de 500 mg ou moins ont été bien tolérées, malgré des taux plasmatiques significativement élevés de ZSDV. La clairance corporelle totale après l'administration orale de zidovudine était d'environ 50 % de celle signalée chez les patients dont la fonction rénale était normale. Les concentrations plasmatiques d'AMT ne sont pas connues chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des doses quotidiennes de 300 à 400 mg doivent être appropriées chez les patients infectés par le VIH et présentant une atteinte

rénale grave. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent avoir un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine, tandis que l'élimination de la GZDV est améliorée.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (lamivudine et zidovudine) doivent être conservés à température ambiante (15 à 30 °C) et protégés de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction spéciale relative à la manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Lamivudine

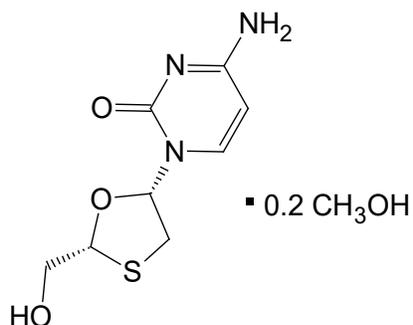
Nom chimique : Solvate de méthanol 4-amino-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

Solvate de méthanol (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone

Solvate de méthanol (-)-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{11}N_3O_3S \cdot 0.2CH_4O$; $235,66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le solvate de méthanol de lamivudine est une poudre blanche à blanc cassé. L'intervalle de fusion du solvate de méthanol de lamivudine est de 177 °C à 178 °C. Le pKa de la lamivudine protonée a été établi à 4,3. Le pH de la solution à 1 % sans solvant est de 6,9.

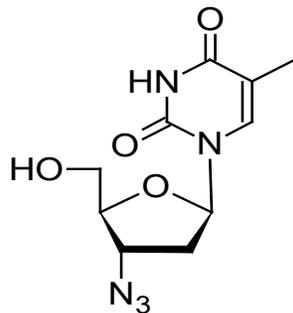
Substance pharmaceutique

Nom propre : Zidovudine

Nom chimique : Thymidine, 3'-azido-3'-désoxy-3'-Azido-3'-désoxythymidine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{13}N_5O_4$; 267,24 g·mol⁻¹

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La zidovudine est une poudre de couleur blanche à blanchâtre. Elle a un intervalle de fusion de 122 °C à 124 °C et une solubilité de 20,1 mg/ml dans l'eau à 25 °C. La valeur pKa est de 9.68.

14. ESSAIS CLINIQUES

Voir la section 10, « PHARMACOLOGIE CLINIQUE ».

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE 150 mg/300 mg (APOTEX Inc.) et COMBIVIR[®] 150 mg /300 mg comprimés (GlaxoSmithKline Shire Biochem) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 20 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lamivudine (lamivudine à 1 × 150 mg et de zidovudine à 300 mg 1 comprimé à Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	6601,34 6827,98 (25,90)	6959,03 7154,23 (23,30)	94,9	88,7-101,5
ASC _I (ng•h/mL)	6807,10 7024,80 (24,93)	7157,38 7349,47 (22,79)	95,1	89,1-101,5
C _{max} (ng/mL)	1528,27 1617,15 (34,70)	1599,89 1654,49 (25,74)	95,5	87,1-104,7
T _{max} ³ (h)	1,00 (0,33 – 2,00)	1,00 (0,50 – 2,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	8,29 (20,41)	8,18 (16,16)		
¹ APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (lamivudine/zidovudine) en comprimés, à 150 mg/300 mg (Apotex inc.). ² COMBIVIR® (lamivudine/zidovudine) en comprimés, à 150 mg/300 mg (GlaxoSmithKline Shire Biochem). ³ Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).				

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Zidovudine (lamivudine à 1 × 150 mg et de zidovudine à 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)

Zidovudine (lamivudine à 1 × 150 mg et de zidovudine à 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
ASC _T (ng•h/mL)	2 656,96 2 720,0 (21,13)	2 839,69 2 904,4 (22,04)	93,6	87,5-100,0
ASC _i (ng•h/mL)	2 693,10 2 756,19 (21,00)	2 873,46 2 938,1 (21,92)	93,7	87,7-100,1
C _{max} (ng/mL)	1 862,93 2 017,01 (40,73)	2 080,71 2 208,83 (41,70)	89,5	72,7-110,3
T _{max} ³ (h)	0,50 (0,17 – 1,25)	0,50 (0,33 – 1,25)		
T _{1/2} ⁴ (h)	2,02 (39,73)	1,94 (31,38)		
* APO-LAMIVUDINE-ZIDOVDUDINE (lamivudine/zidovudine) en comprimés, à 150 mg/300 mg (Apotex inc.). † COMBIVIR® (lamivudine/zidovudine) en comprimés, à 150 mg/300 mg (GlaxoSmithKline Shire Biochem). ³ Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).				

15. MICROBIOLOGIE

Virologie

La lamivudine et la zidovudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs de la réplication du VIH-1 et du VIH-2 *in vitro*. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didésoxy de la cytidine. La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le groupe 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un groupement azoture (-N3). À l'intérieur de la cellule, la lamivudine et la zidovudine subissent une phosphorylation, réaction à l'issue de laquelle sont formés le lamivudine-triphosphate (L-TP) et le zidovudine-triphosphate (ZDV-TP), métabolites actifs (5'-triphosphate) des deux agents. *In vitro*, le L-TP et le ZDV-TP ont une demi-vie intracellulaire d'environ 10,5 à 15,5 heures et de 3 heures respectivement. Le principal mode d'action du L-TP et du ZDV-TP est l'inhibition de la transcription inverse du VIH par interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Le L-TP est un faible inhibiteur de l'ADN-polymérase α, β et γ des mammifères. La ZDV-TP est un faible inhibiteur de l'ADN-polymérase α cellulaire et de la polymérase mitochondriale γ, et, selon des études sur des cellules en culture, il s'incorpore dans l'ADN cellulaire.

Activité *in vitro*

Le rapport entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et à la zidovudine d'une part, et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'être humain ou la réponse clinique d'autre part, fait encore l'objet de recherches. L'activité anti-VIH *in vitro* des analogues de nucléosides peut varier selon la souche virale, le type de cellule et la méthode de dosage utilisés pour mesurer cette activité. Pour évaluer l'activité de la lamivudine et de la zidovudine, un certain nombre de combinaisons virus/cellules sont utilisées, et l'activité inhibitrice est mesurée par différentes méthodes de dosage en déterminant la CI50 et la CI90. La lamivudine et la zidovudine se sont révélées actives contre le VIH-1 dans toutes les combinaisons virus/cellules testées. Cependant, l'activité de la zidovudine était considérablement plus faible dans les lignées cellulaires infectées de façon chronique.

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales en utilisant des cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Aucun effet neutralisant n'a été observé *in vitro* entre la lamivudine et d'autres antirétroviraux (agents mis à l'essai : abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine). Aucun effet neutralisant n'a été observé *in vitro* entre la zidovudine et d'autres antirétroviraux (agents mis à l'essai : abacavir, didanosine, lamivudine et interféron alpha).

Résistance

Lors d'études non cliniques, une sélection d'isolats de VIH résistants à la lamivudine a été observée *in vitro*. Un mécanisme connu de résistance à la lamivudine est la transformation, à partir de la méthionine, de l'acide aminé 184 de la TI en isoleucine ou en valine. Des études *in vitro* indiquent que des isolats viraux résistants à la zidovudine peuvent devenir sensibles à cet agent lorsqu'ils subissent la mutation 184. La pertinence clinique de ces observations n'est cependant pas bien définie.

Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine maintiennent leur activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir maintient son activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine et présentant seulement la mutation M184V. Le mutant M184V de la transcriptase inverse présente une sensibilité réduite (< 4 fois) à la didanosine et à la zalcitabine. La portée clinique de ces constatations est inconnue.

La polypharmaco-thérapie antirétrovirale comprenant la lamivudine s'est révélée efficace chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux ainsi que chez des patients présentant des virus comportant la mutation M184V.

La résistance *in vitro* à la zidovudine est due à l'accumulation de mutations spécifiques dans la région de codage de la transcriptase inverse du VIH. Six substitutions d'acides aminés (Met41→Leu, A67→ASN, Lys70→Arg, L210W, Thr215→Tyr ou PHE, Et Lys219→GLN) ont été décrites dans les virus présentant une sensibilité *in vitro* réduite à l'inhibition de la zidovudine. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine par la combinaison de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins

quatre à six mutations. Ces mutations de résistance associées aux analogues de la thymidine n'entraînent pas, à elles seules, une forte résistance croisée aux autres analogues nucléosidiques, ce qui permet l'utilisation ultérieure de n'importe quel autre inhibiteur de la transcriptase inverse disponible sur le marché.

Dans le cas des isolats prélevés dans des études cliniques, les données sur la résistance phénotypique et génotypique ont montré que la résistance à la lamivudine en monothérapie ou en association avec la zidovudine a été développée chez la plupart des patients en l'espace de 12 semaines. Les isolats prélevés chez les patients traités pour la première fois par un agent antirétroviral semblent indiquer que l'association de lamivudine et de zidovudine retarde l'apparition de mutations qui confèrent au virus une résistance à la zidovudine. Le traitement d'association par la lamivudine et la zidovudine n'a pas prévenu la résistance phénotypique à la lamivudine. Cependant, la résistance phénotypique à la lamivudine n'a pas limité l'activité antirétrovirale du traitement d'association par la lamivudine et la zidovudine. Chez les patients soumis pour la première fois à un traitement antirétroviral, la résistance phénotypique à la lamivudine s'est manifestée plus lentement lors du traitement d'association qu'avec la lamivudine en monothérapie. Chez les patients déjà traités par la zidovudine et recevant la lamivudine en association avec la zidovudine, aucune altération constante dans la résistance phénotypique à la lamivudine ni à la zidovudine n'a été observée.

Résistance croisée

La possibilité d'un phénomène de résistance croisée entre les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase agissant contre le VIH est faible, puisque la cible enzymatique visée par ces deux groupes de médicaments n'est pas la même. Des isolats du VIH présentant une polypharmacorésistance à la zidovudine, à la didanosine, à la zalcitabine, à la stavudine et à la lamivudine ont été recueillis chez un petit nombre de patients qui avaient reçu de la zidovudine en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine pendant un an ou plus. Le profil de mutations associé au phénomène de résistance dans le cadre du traitement d'association était différent (Ala62→Val, Val75→Ile, Phe77→Leu, Phe116→Tyr et Gln151→Met) de ce qu'on avait observé avec la monothérapie, la mutation 151 ayant été la plus importante pour la polypharmacorésistance. Des études de mutagenèse dirigée par le site ont montré que ces mutations pouvaient également entraîner la résistance à la zalcitabine, à la lamivudine et à la stavudine. Un second profil de mutations, impliquant habituellement une mutation T69S avec insertion de six paires de bases à la même position, entraîne une résistance phénotypique à la zidovudine ainsi qu'aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse disponibles sur le marché. Ces deux profils de résistance à plusieurs analogues nucléosidiques limitent fortement le choix de futures options thérapeutiques.

Cytotoxicité

Les résultats des études sur la cytotoxicité effectuées à l'aide de diverses méthodes de dosage ont montré une faible action cytotoxique de la lamivudine. La cytotoxicité de la lamivudine a été comparée à celle de la zidovudine, de la zalcitabine et de la didanosine dans 4 lignées de cellules T-lymphoblastoïdes, une lignée cellulaire de type monocyte-macrophage, une lignée cellulaire B-lymphoblastoïde et dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP), en utilisant les

dosages de la prolifération cellulaire (PC) et de la captation de [³H]-thymidine. Dans le dosage de la PC, la lamivudine a été le moins toxique des quatre produits. Les résultats de la captation de [³H]-thymidine ont démontré une tendance similaire à ceux des dosages de la PC. La lamivudine n'a pas d'effet cytotoxique lorsqu'elle est incubée pendant 10 jours avec des lymphocytes humains activés à l'aide de la phytohémagglutinine (PHA) ou des macrophages humains.

La cytotoxicité de la lamivudine administrée en association avec de la zidovudine, de la zalcitabine ou de la didanosine a été évaluée sur les LSP et les cellules CEM activées à l'aide de la PHA en mesurant la captation cellulaire de la [³H]-thymidine. La lamivudine a réduit considérablement la cytotoxicité de la zalcitabine, légèrement la cytotoxicité de la zidovudine dans certains cas, et n'a eu aucun effet sur la cytotoxicité de la didanosine.

Lors d'études *in vitro* sur la myélotoxicité, la lamivudine n'a pas entraîné d'effets toxiques sur les cellules souches érythrocytaires, granulocytaires/monocytaires, pluripotentes ou du stroma prélevées chez des donneurs humains en bonne santé. La lamivudine n'est pas toxique pour les cellules hématopoïétiques non adhérentes, pour les cellules hématopoïétiques soutenant le stroma chez l'être humain, ou pour les fibroblastes du stroma, et n'a entraîné que des altérations minimales sur la production de cytokine (GM-CSF) à partir des cellules du stroma de la moelle osseuse stimulées par des mitogènes. La lamivudine s'est révélée moins toxique que la zidovudine, la zalcitabine, l'ara-C, le 3FT et la stavudine dans ces études. Dans une autre étude, la lamivudine n'a montré aucune toxicité sur les lymphocytes T humains activés.

La cytotoxicité de la zidovudine sur diverses lignées cellulaires a été déterminée par un essai d'inhibition de la croissance cellulaire. Les valeurs ID₅₀ de plusieurs lignées cellulaires humaines ont montré une faible inhibition de la croissance par la zidovudine, sauf à des concentrations > 50 mcg/mL. Cependant, une lignée cellulaire de lymphocytes T humains s'est révélée sensible à l'effet cytotoxique de la zidovudine avec une ID₅₀ de 5 mcg/mL.

De plus, dans le cadre d'un essai unitaire de formation de colonies conçu pour évaluer la toxicité de la zidovudine pour la moelle osseuse humaine, une valeur ID₅₀ < 1,25 mcg/mL a été estimée. Deux des 10 cultures de lymphocytes humains testées se sont révélées sensibles à la zidovudine à 5 mcg/mL ou moins.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité aiguë de la lamivudine et de la zidovudine ont été effectuées chez la souris et le rat. L'administration orale aiguë de très fortes doses de lamivudine (deux doses de 2 000 mg/kg) chez la souris a provoqué une augmentation transitoire de l'activité sexuelle chez les mâles et de l'activité générale chez les mâles et les femelles. Il n'y a pas eu de décès et aucun signe de toxicité sur les organes cibles n'a été observé. Par conséquent, la dose orale maximale non létale de lamivudine chez la souris est supérieure à deux doses de 2 000 mg/kg.

L'administration intraveineuse d'une dose massive de lamivudine (2 000 mg/kg) a été bien tolérée par la souris et le rat et n'a pas entraîné de toxicité sur les organes cibles. Un certain nombre de signes cliniques non spécifiques ont été observés, ils étaient plus sévères chez le rat, mais étaient tous d'une durée relativement courte.

Des études sur la toxicité aiguë de la zidovudine chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg n'ont entraîné qu'un seul décès chez une souris ayant reçu 487 mg/kg de zidovudine. Le décès a été précédé de convulsions chroniques. Une diminution de l'activité, un ptosis et une respiration laborieuse ont été observés chez d'autres animaux pendant une durée allant jusqu'à 35 minutes après l'administration de la dose. Aucun effet n'a été observé durant les 14 jours d'observation qui ont suivi l'administration du médicament.

Lors d'une deuxième série d'études sur la toxicité aiguë de la zidovudine à des doses plus élevées, les doses létales médianes pour les souris étaient de 3 568 mg/kg chez les mâles et de 3 062 mg/kg chez les femelles. Chez le rat, les doses létales médianes étaient de 3 084 mg/kg chez les mâles et de 3 683 mg/kg chez les femelles.

Les signes cliniques observés chez les souris avant le décès comprenaient un ptosis, une diminution de l'activité, de l'ataxie, des tremblements corporels, des taches d'urine et de la prostration. Chez le rat, une diminution de l'activité et de la salivation ont été observées chez la plupart des animaux; les mâles recevant 5 000 mg/kg ont également présenté un pelage rude et un larmolement.

Cancérogénicité et mutagenèse

Lamivudine

Des études de carcinogénicité classiques de 24 mois ont été menées chez des souris et des rats auxquels on a administré de la lamivudine à des doses ayant donné lieu à des expositions atteignant 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles observées chez les êtres humains aux doses thérapeutiques recommandées. Les données qui suivent doivent être prises en considération. Chez les souris, la lamivudine a semblé entraîner une fréquence plus élevée de sarcomes histiocytaires parmi les femelles traitées aux posologies de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2 000 mg/kg/jour (5 souris sur 60) que ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées). Fait à noter, la fréquence de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, semblable à celle observée chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2 000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des rats, la lamivudine a semblé provoquer une plus grande fréquence de tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55) que ce qu'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les posologies de 1 000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à un accroissement de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55 et 1 rate sur 55, respectivement). À noter que la lamivudine n'a pas semblé entraîner

d'accroissement de la fréquence pour aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe témoin pour le laboratoire où le paramètre en question a été mesuré (4 cas sur 50, soit 8 %). La signification statistique des résultats obtenus chez les souris et chez les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la signification statistique et, de fait, la représentativité clinique des résultats groupés sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité des données recueillies avec celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel cancérigène pour les êtres humains.

La lamivudine ne s'est pas révélée active lors d'un dépistage de la mutagénicité microbienne ni lors d'un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a fait preuve d'une faible activité mutagène *in vitro* dans un dosage cytogénétique à l'aide de lymphocytes humains cultivés et dans le dosage des cellules du lymphome chez la souris. Cependant, la lamivudine n'a pas exercé d'activité génotoxique *in vivo* chez le rat à des doses orales atteignant 2 000 mg/kg (environ 65 fois la dose recommandée chez l'être humain compte tenu de la surface corporelle).

Zidovudine

La zidovudine a été administrée par voie orale selon trois paliers posologiques différents dans des groupes distincts de souris et de rats (60 femelles et 60 mâles dans chaque groupe). Au début de l'étude, on a administré des doses uniques quotidiennes de 30, 60 et 120 mg/kg par jour chez la souris et de 80, 220 et 600 mg/kg par jour chez le rat. Les doses chez la souris ont été réduites à 20, 30 et 40 mg/kg par jour après le 90^e jour en raison d'une anémie liée au traitement, tandis que chez le rat, seule la dose élevée a été réduite à 450 mg/kg par jour le 91^e jour, puis à 300 mg/kg par jour le 279^e jour.

Chez la souris, sept néoplasmes vaginaux tardifs (après 19 mois) (cinq carcinomes squameux non métastatiques, un papillome épidermoïde et un polype squameux) sont survenus chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Un papillome squameux tardif est apparu dans le vagin d'un animal recevant la dose moyenne. Aucune tumeur vaginale n'a été détectée avec la dose la plus faible.

Chez le rat, deux carcinomes squameux vaginaux non métastatiques tardifs (après 20 mois) sont apparus chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Aucune tumeur vaginale n'est survenue à la dose faible ou moyenne chez le rat. Aucune autre tumeur liée au médicament n'a été observée chez les deux espèces.

À des doses qui ont produit des tumeurs chez la souris et le rat, l'exposition estimée au médicament (mesurée par l'ASC) était environ 8 fois (souris) et 57 fois (rat) supérieure à celle estimée chez l'être humain après l'administration d'une dose unique de 300 mg.

Deux études de carcinogénicité avec exposition transplacentaire ont été menées chez la souris. Une étude a administré de la zidovudine à des doses de 20 mg/kg par jour ou de 40 mg/kg par jour au 10^e jour de gestation jusqu'à l'accouchement et pendant l'allaitement. La posologie a ensuite été prolongée chez les souriceaux pendant les 24 mois suivant leur naissance. Les doses de zidovudine utilisées dans cette étude ont entraîné des expositions à la zidovudine correspondant à environ trois fois l'exposition estimée chez l'être humain recevant le produit aux doses recommandées. Après 24 mois, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs vaginales sans augmentation des tumeurs dans le foie ou les poumons ni dans tout autre organe, quel que soit le sexe. Ces résultats concordent avec les résultats de l'étude de carcinogénicité orale standard chez la souris, comme décrit précédemment. Une deuxième étude a administré de la zidovudine à des doses maximales tolérées de 12,5 mg/jour ou de 25 mg/jour (~ 1 000 mg/kg d'après le poids corporel avant la gestation ou ~ 450 mg/kg d'après le poids corporel après la gestation) à des souris gravides du 12^e au 18^e jour de la gestation. On a observé une augmentation du nombre de tumeurs dans les voies pulmonaires, hépatiques et reproductrices chez les petits nés de mères recevant la dose plus élevée de zidovudine. On ignore dans quelle mesure les résultats des études de carcinogénicité menées chez les rongeurs peuvent être prédictifs chez l'humain.

Aucun signe de mutagénicité (avec ou sans activation métabolique) n'a été observé dans le test de mutagénicité *Salmonella* d'Ames à des concentrations allant jusqu'à 10 mcg par boîte, qui était la concentration maximale pouvant être testée en raison de l'activité antimicrobienne de la zidovudine contre l'espèce *de Salmonella*. Dans le cadre d'un essai de mutagénicité réalisé sur des cellules de lymphome de souris L5178Y/TK+/-, la zidovudine était faiblement mutagène en l'absence d'activation métabolique uniquement aux concentrations les plus élevées testées (4 000 et 5 000 mcg/mL). En présence d'activation métabolique, le médicament s'est révélé faiblement mutagène à des concentrations de 1 000 mcg/mL et plus. Dans un essai de transformation cellulaire mené *in vitro* avec des cellules de mammifères, la zidovudine a été positive à des concentrations de 0,5 mcg/mL et plus. Dans une étude cytogénétique *in vitro* réalisée sur des lymphocytes humains en culture, la zidovudine a induit des anomalies chromosomiques structurelles liées à la dose à des concentrations de 3 mcg/mL et plus. Aucun effet de ce type n'a été observé aux deux concentrations les plus faibles testées, soit 0,3 et 1 mcg/mL. Dans le cadre d'une étude cytogénétique *in vivo* menée chez des rats ayant reçu une seule injection intraveineuse de zidovudine à des doses de 37,5 à 300 mg/kg, il n'y a eu aucune altération chromosomique structurelle ou numérique liée au traitement, malgré des concentrations plasmatiques aussi élevées que 453 mcg/mL 5 minutes après l'administration.

Dans deux études *in vivo* sur la formation de micronoyaux (destinées à mesurer la rupture chromosomique ou l'altération du fuseau mitotique) menées chez des souris mâles, des doses orales uniques de zidovudine de 100 à 1 000 mg/kg par jour administrées pendant environ 4 semaines ont entraîné des augmentations liées à la dose du nombre d'érythrocytes micronoyaux. Des résultats similaires ont également été observés après 4 ou 7 jours d'administration à 500 mg/kg par jour chez les rats et les souris.

Dans une étude menée auprès de 11 patients atteints du sida, on a signalé que les sept patients qui recevaient de la zidovudine (1 200 mg/jour) comme seul médicament pendant 4 semaines à 7 mois présentaient une fréquence de rupture chromosomique de $8,29 \pm 2,65$ ruptures/100 lymphocytes périphériques. Cette fréquence était significativement plus élevée ($p < 0,05$) que celle observée chez les quatre patients atteints du sida qui n'avaient pas reçu de zidovudine après $0,5 \pm 0,29$ ruptures/100 cellules. Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée dans l'ADN nucléaire leucocytaire des adultes, y compris chez les femmes enceintes qui la prennent comme traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de la transmission virale de la mère à l'enfant. La zidovudine a également été incorporée dans l'ADN des leucocytes du sang provenant du cordon ombilical des nourrissons de mères traitées par la zidovudine. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Toxicité à long terme

Lors d'études sur la toxicité de doses répétées, la lamivudine a été très bien tolérée chez le rat à des doses orales atteignant 2 000 mg/kg administrées 2 f.p.j. pendant 6 mois. Les effets liés au traitement se limitaient à des modifications mineures des paramètres hématologiques (surtout des paramètres érythrocytaires), de la chimie clinique, des résultats des analyses d'urine, ainsi qu'à de l'hyperplasie de la muqueuse du cæcum (au cours de l'étude de 6 mois). L'effet zéro (quant à l'importance sur le plan toxicologique) correspondait à la dose de 450 mg/kg 2 f.p.j.

Chez le chien, des doses orales de 1 500 mg/kg 2 f.p.j. chez les mâles et de 1 000 mg/kg 2 f.p.j. chez les femelles, pendant 12 mois, ont été bien tolérées. Les anomalies liées au traitement comprenaient une diminution du nombre des hématies à toutes les doses étudiées, diminution liée à un accroissement du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, ainsi qu'une réduction du nombre de leucocytes totaux, de neutrophiles et de lymphocytes chez les animaux traités à fortes doses, mais sans effet sur la cytologie de la moelle osseuse. Des décès ont été signalés chez des femelles recevant 1 500 mg/kg 2 f.p.j. au cours d'une étude de 3 mois, mais pas dans une étude de 12 mois portant sur une dose de 1 000 mg/kg 2 f.p.j.

Administrée par voie orale pendant un mois, à raison de 1 000 mg/kg 2 f.p.j., la lamivudine s'est révélée légèrement hématotoxique chez la souris et n'a pas augmenté de façon significative l'hématotoxicité de la zidovudine ni de l'interféron alfa.

Les résultats des études sur la toxicité à long terme de la zidovudine menées chez le rat, le chien et le singe sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous. Les rats et les singes ont reçu la zidovudine par gavage et les chiens, sous forme de capsules.

Tableau 9 : Études sur la toxicité à long terme de la zidovudine menées chez le rat, le chien et le singe.

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe		Doses (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Effets
	M	F			
Rat CD	5	5	0, 60, 125, 250, 500	2	Salivation après la dose. Perte de poids chez les mâles recevant la dose intermédiaire (1/5) et la dose élevée (1/5).
Rat CD	12	12	0, 56, 167, 500	13	Coloration anogénitale chez des rats ayant reçu des doses élevées. Hyperglycémie chez les femelles à terme ayant reçu une dose élevée. Diminution occasionnelle de la SGOT chez les deux sexes à dose élevée.
Rat CD	25	25	0, 50, 150, 450	52	Salivation à dose élevée pendant les 4 premières semaines. Anémie macrocytaire modérée et réversible, avec réticulocytose, chez les animaux recevant la dose élevée. Augmentation du débit urinaire chez certains animaux recevant une dose élevée.
Chien	1	1	0, 125, 250, 500	2	Femelle recevant la dose élevée sacrifiée le 14 ^e jour, après 2 jours de vomissements. Vomissements sanguinolents les 11 ^e , 14 ^e et 16 ^e jours chez le mâle recevant la dose élevée. Leucopénie et thrombocytopénie prononcées chez tous les chiens traités, les plus graves chez les

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe		Doses (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Effets
	M	F			
					<p>chiens recevant une dose élevée. Hausse de la phosphatase alcaline, de l'azote uréique du sang et de la créatinine chez la femelle recevant la dose élevée. Légère augmentation du poids des reins chez les deux chiens recevant une dose élevée et chez le mâle recevant une dose intermédiaire.</p> <p>Hémorragie focale ou diffuse du tractus gastro-intestinal et du mésentère, chez les deux chiens recevant la dose élevée et chez la femelle recevant la dose intermédiaire.</p> <p>Hypoactivité modérée des ganglions lymphatiques, involution du thymus (chez les femelles recevant les doses intermédiaire et élevée et chez le mâle recevant la dose élevée) et atrophie lymphoïde de la rate (chez le mâle recevant la dose élevée seulement).</p> <p>Hypocellularité dépendante de la dose légère ou prononcée de la moelle osseuse, à toutes les doses.</p>
Singe (Cynomolgus)	1	1	0, 125, 250, 500	2	Vomissements chez le mâle recevant la dose

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe		Doses (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Effets
	M	F			
					élevée. Diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et l'hémoglobine dans tous les groupes (toutes les valeurs se situant dans la plage normale). Augmentation de la SGPT chez les mâles recevant les doses intermédiaire et élevée, mais plus prononcée chez la femelle recevant la dose élevée.
Singe (Cynomolgus)	4	4	0, 34, 100, 300	13	Vomissements chez un mâle recevant la dose élevée. Diminution légère ou modérée des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Augmentation légère ou modérée du volume globulaire moyen, aux doses intermédiaire et élevée. Légère diminution des leucocytes chez les mâles recevant la dose élevée.
Singe (Cynomolgus)	5	5	0, 35, 100, 300	26	Diminution, généralement liée à la dose, des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans tous les groupes. L'augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine est plus

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe		Doses (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Effets
	M	F			
					importante chez les mâles. Retard lié à la dose de la maturation des cellules de la moelle osseuse, en particulier des éléments érythrocytaires. Augmentation légère et inégale du nombre de plaquettes dans les groupes à dose intermédiaire et élevée.
Singe (Cynomolgus)	6	6	Mâles : 35, 100, 300 Femelles : 35 ou 100 300	52	Anémie macrocytaire liée à la dose (c.-à-d. diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine) culminant au plus tard à la 26 ^e semaine. Après 4 semaines de rétablissement, les frottis de la moelle osseuse étaient similaires chez les animaux témoins et traités. La gravité de l'anémie était similaire à celle observée dans les études de 3 mois et de 6 mois.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Zidovudine

Dans le cadre d'une expérience *in vitro* avec des ovocytes de souris fécondés, l'exposition à la zidovudine a entraîné une réduction proportionnelle à la dose de la formation de blastocytes.

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine (selon les taux de conception) n'a été observé chez les rats ayant reçu la zidovudine par voie orale à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et la reproduction, des rats mâles ont reçu des doses pendant 85 jours avant l'accouplement et pendant 26 jours avant l'accouplement et tout au long de la gestation et de l'allaitement. Aucune malformation ou variation fœtale n'est survenue, mais les doses intermédiaire et élevée étaient toutes deux embryotoxiques, ce qui augmentait le nombre de résorptions précoces et diminuait la taille des portées. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez les femelles non traitées accouplées à des mâles traités.

Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses orales de zidovudine allant jusqu'à 500 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de la gestation. Les doses utilisées dans les études sur la tératologie ont entraîné des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine (après administration de la moitié de la dose quotidienne) chez des rats 66 à 226 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maximales obtenues chez l'être humain.

Dans une deuxième étude sur la tératologie menée chez des rats, une dose orale de 3 000 mg/kg/jour (très près de la dose létale médiane orale chez les rats de 3 683 mg/kg/jour) a causé une toxicité marquée chez la mère, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de malformations fœtales, y compris l'absence de queue, l'atrésie anale, l'œdème fœtal, le situs inversus, l'hernie diaphragmatique, la courbure des os des membres, les malformations atlanto-occipitales et les anomalies vertébrales et/ou costales. Il y a aussi eu une augmentation significative du nombre de portées présentant des cas d'hypercourbure costale et d'ossification réduite des arcs vertébraux et des vertèbres présacrées.

Cette dose a entraîné des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine 117 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales chez l'être humain. (L'aire sous la courbe estimée à cette dose chez les rats équivalait à 327 fois l'aire sous la courbe obtenue chez l'être humain après administration d'une dose quotidienne unique de zidovudine de 300 mg). Aucun signe de tératogénicité n'a été observé lors de l'essai à des doses de 600 mg/kg/jour ou moins.

Dans l'une des deux études menées chez des lapines gravides, l'incidence des résorptions fœtales a augmenté chez celles ayant reçu 500 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun effet tératogène du médicament aux posologies employées. Les doses utilisées dans ces études ont entraîné des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine chez les lapins 5 à 49 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maximales moyennes chez l'être humain obtenues après l'administration d'une dose unique de 300 mg de zidovudine.

Études périnatales et postnatales

Une étude périnatale et postnatale distincte a été menée chez des rates gravides ayant reçu des doses de 0, 50, 150 et 400 mg/kg/jour du 17^e jour de gestation au 21^e jour de l'allaitement. Aucun effet indésirable n'a été observé dans les deux générations. La capacité reproductive des petits de la génération F₁ ayant atteint leur maturité sexuelle n'a pas été altérée.

Les animaux nouveau-nés ont reçu 0, 80, 250 ou 750 mg/kg/jour pendant deux mois, à compter du 8^e jour de l'allaitement. Des altérations liées au traitement sont survenues uniquement dans le groupe recevant la dose élevée et étaient une anémie macrocytaire réversible et une augmentation du débit urinaire chez les deux sexes, ainsi qu'une diminution du gain pondéral chez les mâles. Des augmentations légères à modérées du poids de la rate ont également été observées.

Lamivudine

Une série d'études a été effectuée pour évaluer les effets de l'administration orale répétée de la lamivudine sur la reproduction et le développement des mammifères.

Dans une étude sur la fertilité du rat, à l'exception de quelques altérations mineures chez les animaux traités à fortes doses (2 000 mg/kg 2 f.p.j.), la capacité globale de reproduction des animaux de génération F₀ et F₁, ainsi que le développement de la génération F₁ et F₂, n'ont pas été altérés par le traitement par la lamivudine.

La lamivudine n'est pas tératogène chez le rat ni chez le lapin, à des doses allant respectivement jusqu'à 2 000 mg/kg 2 f.p.j. et à 500 mg/kg 2 f.p.j. Chez le lapin, une légère augmentation de la fréquence des avortements spontanés avant l'implantation a été observée à des doses de 20 mg/kg 2 f.p.j. et plus, ce qui indique un effet embryolétal précoce possible. On n'a pas observé ce genre d'effet chez le rat. Ces effets, peu marqués, se sont produits à des doses relativement faibles, qui produisent des taux plasmatiques comparables à ceux obtenus chez les patients.

Dans une étude sur la toxicité périnatale, postnatale et juvénile chez le rat, certaines altérations histologiques de nature inflammatoire à la jonction anorectale et une légère hyperplasie épithéliale diffuse du cæcum ont été observées, chez les femelles et les petits, à fortes doses. Une fréquence accrue des mictions à la manipulation a été également observée chez quelques petits recevant 450 ou 2 000 mg/kg. En outre, une réduction du poids des testicules a été constatée chez des mâles juvéniles à des doses de 2 000 mg/kg et a été attribuée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

17. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr} COMBIVIR (Comprimé, 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine), contrôle de soumission 271609, monographie de produit, ViiV Soins de santé ULC. (03 mai 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE

Comprimés de lamivudine et de zidovudine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique et problèmes de foie sévères : La classe de médicaments à laquelle appartient

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (INTI) peut causer un trouble médical appelé acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), ainsi que le grossissement du foie. L'acidose lactique se manifeste, entre autres, par les symptômes suivants : sensation de faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicée, dérangements d'estomac et difficulté respiratoire. Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de subir cet effet secondaire rare, mais grave. Si vous avez une maladie du foie, vous êtes également plus à risque. Pendant votre traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, votre professionnel de la santé vous suivra de près pour déceler tout signe indiquant que vous pourriez faire une acidose lactique.

Aggravation de l'hépatite B : Si vous souffrez d'hépatite B, vous ne devez pas cesser de prendre

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sans que votre professionnel de la santé vous l'ait demandé. Autrement, l'hépatite pourrait se manifester de nouveau.

Pancréatite chez les enfants : APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être utilisé avec prudence chez les enfants ayant déjà été exposés à des antirétroviraux ou ayant des antécédents de pancréatite (inflammation du pancréas). Le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être interrompu immédiatement en présence de signes de pancréatite, comme des nausées, des vomissements et des crampes abdominales graves.

Pour quoi utilise-t-on APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE?

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Comment APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE agit-il?

Les ingrédients médicinaux d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sont la lamivudine et la zidovudine. APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE fait partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), qui sont utilisés pour traiter l'infection par le VIH. Le VIH est un rétrovirus (un type de virus). L'infection par le VIH porte atteinte au système immunitaire et peut mener au syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et à d'autres maladies connexes.

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ne guérit pas l'infection par le VIH; il réduit la « charge virale » (quantité de virus dans votre corps) et la maintient à un faible niveau. De plus, APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE augmente le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4, un type de globule blanc, sont importantes car elles aident votre organisme à combattre les infections.

Quels sont les ingrédients d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE?

Ingrédients médicinaux : lamivudine et zidovudine

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :
comprimés contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine

Ne pas utiliser APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou à l'un ou l'autre des ingrédients du produit;
- vous présentez un très petit nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (neutropénie).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà cessé de prendre ce médicament ou d'autres médicaments contre cette maladie à cause d'une allergie ou d'un effet indésirable;
- vous avez des troubles aux reins;
- vous avez des troubles au foie – notamment une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C;
- vous avez un très faible taux de globules rouges (anémie sévère) ou de globules blancs

(neutropénie) ou tout autre trouble sanguin.

Autres mises en garde :

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE peut causer des effets secondaires graves, y compris :

Risque d'infection : Pendant votre traitement à l'aide d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou de tout autre médicament contre le VIH, il est possible que d'autres infections et d'autres complications de l'infection par le VIH se manifestent. Par conséquent, vous devez rester régulièrement en contact avec votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé vous prescrira des analyses sanguines à intervalles réguliers pour déceler des effets secondaires.

Consultez le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre ci-dessous pour de plus amples renseignements sur les effets indiqués ci-dessus et sur d'autres effets secondaires graves.

Analyses de sang : Pendant votre traitement contre le VIH, le taux de sucre (glucose) dans votre sang ou les taux de gras (lipides) dans votre sang pourraient augmenter. Votre professionnel de la santé pourrait donc demander des analyses de votre sang.

Femmes enceintes et nouveau-nés : Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir bientôt, informez votre professionnel de la santé avant de prendre quelque médicament que ce soit. On ne sait pas si l'utilisation d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est sûre chez la femme enceinte. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez continuer de prendre APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en cas de grossesse. Si vous prenez APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE pendant votre grossesse, demandez à votre professionnel de la santé comment vous inscrire au Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse.

Allaitement : On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter, sous aucun prétexte, afin de ne pas transmettre le VIH à leur nourrisson. Les ingrédients actifs d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sont susceptibles de passer dans le lait maternel humain. Nous vous recommandons de ne pas allaiter votre enfant pendant votre traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.

Vous ne devez pas prendre APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE avec de la stavudine, de l'émtricitabine, de la ribavirine, de la lamivudine ou de la zidovudine.

Les produits suivants pourraient interagir avec APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE :

- phénytoïne, acide valproïque, utilisés pour traiter l'épilepsie
- oxazépam, lorazépam, utilisés pour traiter l'anxiété et les problèmes de sommeil (insomnie)
- codéine, morphine, méthadone, acide acétylsalicylique, indométhacine, kétoprofène, naproxen, utilisés pour traiter la douleur
- dapsons, utilisée pour prévenir la pneumonie et traiter les infections de la peau
- rifampicine, co-trimoxazole (triméthoprime et sulfaméthoxazole), fluconazole, amphotéricine, flucytosine, utilisés pour à traiter les infections bactériennes ou fongiques
- vincristine, vinblastine, doxorubicine, utilisées pour traiter le cancer
- cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères
- probénécide, utilisé pour traiter la goutte
- clofibrate, utilisé pour traiter les taux de cholestérol élevés
- atovaquone, pentamidine, pyriméthamine, utilisées pour traiter les infections parasitaires
- interféron, ganciclovir, utilisés pour traiter les infections virales
- isoprinosine, utilisée pour traiter les infections virales
- clarithromycine, à prendre 2 heures avant ou 2 heures après la dose d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, utilisée pour traiter les infections bactériennes
- médicaments contenant du sorbitol (généralement sous forme liquide) pris régulièrement

Comment prendre APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE?

- Prenez votre médicament comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Si vous avez des doutes, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé.
- Ne donnez jamais votre médicament à quelqu'un d'autre, car il pourrait lui faire du tort, même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres.
- Vous pouvez prendre APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg :

Un comprimé par la bouche, deux fois par jour, à la même heure tous les jours.

Si vous avez des troubles rénaux ou hépatiques et que votre dose doit être réduite, votre professionnel de la santé décidera peut-être de vous faire prendre 3TC (lamivudine) et RETROVIR (zidovudine) en tant que deux médicaments distincts.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite le traitement comme auparavant.

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou d'autres médicaments contenant de la zidovudine peut causer une perte de graisse touchant les jambes, les bras et le visage (lipoatrophie). Votre professionnel de la santé devrait surveiller les signes de lipoatrophie. Mentionnez-lui toute perte de gras touchant vos jambes, vos bras ou votre visage. Si de tels signes surviennent, votre professionnel de la santé évaluera s'il convient de cesser le traitement par APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et si votre traitement antirétroviral devrait changer. Si vous cessez de prendre APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, vous pourriez mettre plusieurs mois avant de constater la reprise du gras perdu. Vous pourriez ne pas reprendre toute la graisse corporelle perdue.

APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE peut causer entre autres les effets secondaires suivants :

Effets secondaires très courants (> 1 personne sur 10) :

- maux de tête

Effets secondaires courants (≤ 1 personne sur 10) :

- étourdissements
- perte de cheveux

Effets secondaires courants qui peuvent être décelés lors d'analyses sanguines :

- hausse du taux d'enzymes hépatiques

Effets secondaires peu courants (≤ 1 personne sur 100) :

- émission de gaz (flatulence)
- démangeaisons

Effets secondaires peu courants qui peuvent être décelés lors d'analyses sanguines :

- baisse du nombre de cellules qui jouent un rôle dans la coagulation sanguine (thrombocytopénie) ou de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie)

Effets secondaires rares (≤ 1 personne sur 1000) :

- difficulté à dormir (insomnie)
- convulsions
- sentiment de dépression ou d'anxiété, incapacité à se concentrer, somnolence
- indigestion, altération du goût
- changement de la couleur des ongles, de la peau ou de la muqueuse dans la bouche
- symptômes semblables à ceux de la grippe (frissons et transpiration)
- perte d'appétit
- dégradation des tissus musculaires
- besoins d'uriner plus souvent
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- toux
- transpiration
- éruptions cutanées s'accompagnant de démangeaisons et de boursouffures (urticaire)
- sensation de picotements dans la peau

Effets secondaires rares qui peuvent être décelés lors d'analyses sanguines :

- hausse d'une enzyme appelée amylase
- incapacité de la moelle osseuse à produire de nouveaux globules rouges (érythroblastopénie chronique acquise)

Effets secondaires très rares qui peuvent être décelés lors d'analyses sanguines :

- incapacité de la moelle osseuse à produire de nouveaux globules rouges ou globules blancs (anémie aplasique)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Réaction allergique grave et symptômes tels que : respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement à la poitrine, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée ou urticaire n'importe où sur le corps			✓
PEU COURANT			
Problèmes de sang et symptômes tels que : anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang), ce qui entraîne de la fatigue et de l'essoufflement, ou neutropénie (baisse du nombre de globules blancs) qui vous rend plus vulnérable aux infections			✓
RARE			
Pancréatite (inflammation du pancréas et symptômes comme nausées, vomissements et crampes abdominales graves)			✓
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) et problèmes de foie : perte de poids, fatigue, malaise, douleurs abdominales, essoufflement, hépatomégalie grave (augmentation du volume du foie) avec des symptômes de problèmes au foie comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse et de la diarrhée			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles auto-immuns : fièvre, rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les pieds et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine ou rythme cardiaque rapide, jaunissement des yeux et de la peau		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Entreposage :

Conservez les comprimés APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption figurant sur la bouteille et sur la boîte.

Pour en savoir plus sur APO-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 19 juin 2023